

(19) 世界知的所有権機関
国際事務局



(43) 国際公開日
2004 年 10 月 21 日 (21.10.2004)

PCT

(10) 国際公開番号
WO 2004/089937 A1

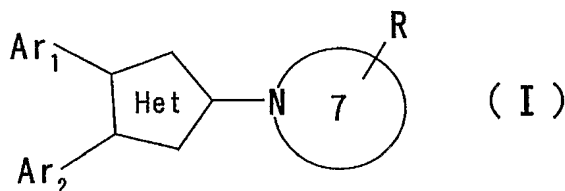
- (51) 国際特許分類: C07D 401/14,
403/04, 413/04, 413/14, 417/04, 419/14, A61K 31/551,
31/553, 31/554, A61P 7/02, 9/10
- (21) 国際出願番号: PCT/JP2004/004999
- (22) 国際出願日: 2004 年 4 月 7 日 (07.04.2004)
- (25) 国際出願の言語: 日本語
- (26) 国際公開の言語: 日本語
- (30) 優先権データ:
特願 2003-104197 2003 年 4 月 8 日 (08.04.2003) JP
- (71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): 第一製薬株式会社 (DAIICHI PHARMACEUTICAL CO., LTD.) [JP/JP]; 〒1038234 東京都中央区日本橋 3 丁目 1 4 番 1 〇 号 Tokyo (JP).
- (72) 発明者; および
- (75) 発明者/出願人 (米国についてののみ): 落合 雄一

- (OCHIAI, Yuichi) [JP/JP]; 〒1348630 東京都江戸川区北葛西 1 丁目 1 6 - 1 3 第一製薬株式会社東京研究開発センター内 Tokyo (JP). 石山 崇 (ISHIYAMA, Takashi) [JP/JP]; 〒1348630 東京都江戸川区北葛西 1 丁目 1 6 - 1 3 第一製薬株式会社東京研究開発センター内 Tokyo (JP). 金谷 直明 (KANAYA, Naoaki) [JP/JP]; 〒1348630 東京都江戸川区北葛西 1 丁目 1 6 - 1 3 第一製薬株式会社東京研究開発センター内 Tokyo (JP).
- (74) 代理人: 特許業務法人アルガ特許事務所 (THE PATENT CORPORATE BODY ARUGA PATENT OFFICE); 〒1030013 東京都中央区日本橋人形町 1 丁目 3 番 6 号共同ビル Tokyo (JP).
- (81) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の国内保護が可能): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS,

[続葉有]

(54) Title: 7-MEMBERED HETEROCYCLIC DERIVATIVE

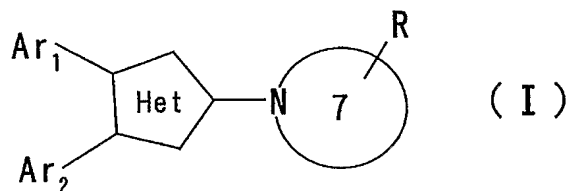
(54) 発明の名称: 7 員複素環誘導体



(57) Abstract: A compound of the general formula: (I) or its salt or a solvate thereof; and a drug comprising the same, e.g., a preventive and/or therapeutic agent for ischemic diseases or platelet aggregation inhibitor comprising the compound, salt or solvate.

(57) 要約:

本発明は、一般式 (I)



で表される化合物、その塩、もしくはそれらの溶媒和物、これらからなる医薬、これらを含む虚血性疾患の予防及び/又は治療剤、並びにこれらを含む血小板凝集抑制剤に関する。

WO 2004/089937 A1



LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

- (84) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の広域保護が可能): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC,

添付公開書類:

— 国際調査報告書

2文字コード及び他の略語については、定期発行される各PCTガゼットの巻頭に掲載されている「コードと略語のガイダンスノート」を参照。

明 細 書

7 員複素環誘導体

技術分野

本発明は、血小板凝集抑制作用を有する7員の複素環誘導体に関する。

背景技術

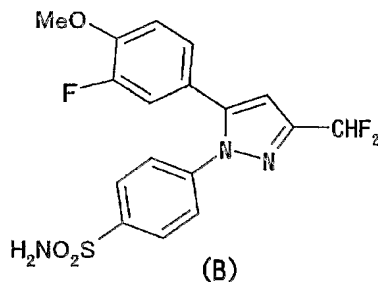
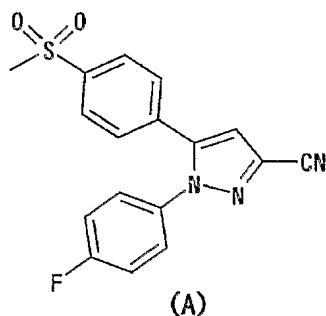
血小板は、血管損傷時に凝集して止血血栓を形成して出血を防止する重要な役割を担っているが、その一方で、動脈硬化に見られるように血管内皮が損傷したり血管が狭窄している場合には凝集して血栓や塞栓を誘発し、心筋梗塞、不安定狭心症、脳梗塞、或いは末梢血管障害等の虚血性疾患を引き起こす原因となっていることが知られている。従って、虚血性疾患の予防や治療には、血小板凝集抑制薬が投与されている。中でも、アスピリンは、古くから血小板凝集抑制薬として使用されてきており、その効果は10万人の患者に投与された複数の臨床試験結果をメタアナリシスしたAPT (Antiplatelet Trialists' Collaboration) で証明されている (BMJ, 308巻, 81-106頁, 1994年)。しかしながら、アスピリンは、胃腸等の出血、いわゆるアスピリン潰瘍を引き起こすという副作用が知られており、その副作用は投与量に依存することなく、100人に1人の割合で起きている (BMJ, 321巻, 1183-1187頁, 2000年)。

アスピリンの血小板凝集抑制作用は、シクロオキシゲナーゼ (Cyclooxygenase) の抑制作用に基づくことが知られている。シクロオキシゲナーゼには、シクロオキシゲナーゼ-1 (COX-1) とシクロオキシゲナーゼ-2 (COX-2) があり、アスピリンは低用量でCOX-1を選択的に阻害して血

血小板の凝集を抑制するが、COX-1の阻害はアスピリン潰瘍を引き起こす原因ともなっている（Neurology, 57巻, Suppl. 2, S5-S7頁, 2001年、Drugs Today, 35巻; 251-265頁, 1999年）。なお、非ステロイド性抗炎症薬は、COX-2を選択的に阻害して抗炎症作用を示すことが知られている。

以上のように、アスピリンは血小板凝集抑制薬として有用であるが、その作用機作であるCOX-1阻害作用による胃腸障害を副作用として伴うことから、COX-1阻害作用のない血小板凝集抑制薬が求められている。

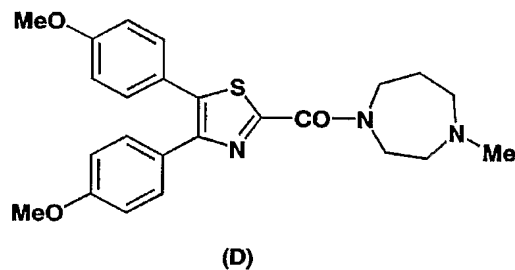
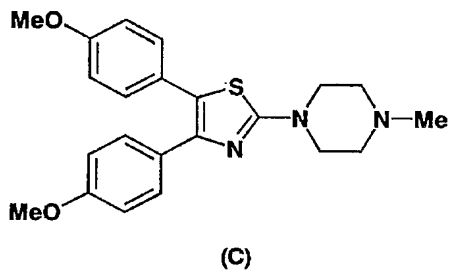
一方、これまでに抗血栓作用を有する化合物としては、ピラゾール誘導体（A）（特許第2586713号明細書及びChem. Pharm. Bull., 45巻, 987-995頁, 1997年）及び（B）（WO9729774）が知られている。



しかし、化合物（A）のコラーゲン誘発血小板凝集に対するIC₅₀値は 5.3×10^{-6} Mであり、COX-2に対してはこれより強い阻害活性を示す（IC₅₀値 2.4×10^{-7} M）。同様に、化合物（B）の血小板凝集抑制作用もそのCOX-2に対する阻害活性と比較して強いものではない、前述のように、COX-2の阻害作用は抗炎症作用に繋がるので、COX-2阻害活性を有することは血小板凝集抑制薬としては必ずしも好ましいものではない。

また、抗血栓作用を有する化合物として、チアゾール誘導体（C）（J. Me

d. Chem. , 37巻, 1189-1199頁, 1994年)、(D) (特開平3-27370号公報)等が知られている。



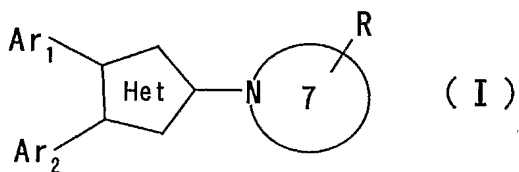
しかし、これらの化合物は強力なCOX阻害作用を有することが知られている。

発明の開示

本発明の目的は、COX-1及びCOX-2を阻害することのない強力な血小板凝集抑制薬を提供することを目的とする。

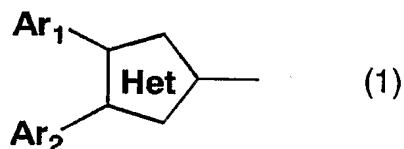
本発明者らは、このような血小板凝集抑制薬を求めて鋭意研究した結果、下記一般式(I)で表される7員複素環誘導体が、COX-1及びCOX-2を阻害することなく強力な血小板凝集抑制作用を示すことを見出し、本発明を完成させた。

すなわち、本発明は、一般式(I)：

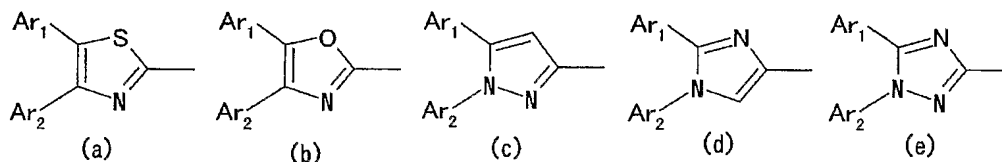


[式中、Ar₁及びAr₂は、それぞれ独立に置換基を有することもある6員の芳香族複素環基又は置換基を有することもあるフェニル基を示し；

下記一般式 (1) :

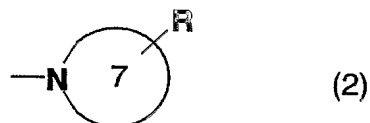


で表される基は、下記一般式 (a) ~ (e) :



(式中、 Ar_1 及び Ar_2 は、前記と同じ。) で表される5員の芳香族複素環基を示し;

下記一般式 (2) :



(式中、Rは前記と同じ。) で表される基は、上記式中に記載のNの他に、N、O、S及び SO_2 から選ばれる同種もしくは異種の原子もしくは基を1~3個有することもある7員の複素環基を示す。ここで、Rは、該複素環基が、同一又は異なって、水素原子、水酸基、シアノ基、オキシ基、置換基を有することもある低級アルキル基、低級アルコキシ基、アラルキルオキシ基、低級チオアルコキシ基、低級アシル基、カルボキシ基、低級アルコキシカルボニル基、アラルキルオキシカルボニル基、低級アルキルスルホニル基、置換基を有することもあるアミノ基、低級アルキル基で置換されることでもあるカルバモイル基、低級アルキル基で置換されることでもあるアミノスルホニル基、置換基を有することもあるスピロ型3~6員の脂環式アルキル基及び置換基を有することもある4~7員の脂環

式複素環基から選ばれる 1～4 個の基を有していてもよいことを示す。] で表される化合物、その塩又はそれらの溶媒和物を提供する。

また、本発明は、一般式 (I) で表される化合物、その塩、又はそれらの溶媒和物を含有する医薬を提供する。

さらに、本発明は、一般式 (I) で表される化合物、その塩、又はそれらの溶媒和物を含有する虚血性疾患の予防及び／又は治療剤を提供する。

さらに、また、本発明は、一般式 (I) で表される化合物、その塩、又はそれらの溶媒和物を含有する血小板凝集抑制剤を提供する。

さらに本発明は、一般式 (I) で表される化合物、その塩、又はそれらの溶媒和物の有効量を投与することを特徴とする虚血性疾患の処置方法を提供する。

さらに本発明は、一般式 (I) で表される化合物、その塩、又はそれらの溶媒和物からなる医薬製造のための使用を提供する。

さらに本発明は、一般式 (I) で表される化合物、その塩、又はそれらの溶媒和物を含有する虚血性疾患治療剤製造のための使用を提供する。

さらに本発明は、一般式 (I) で表される化合物、その塩、又はそれらの溶媒和物を含有する血小板凝集抑制剤製造のための使用を提供する。

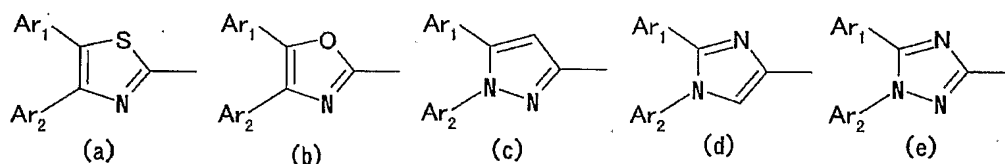
本発明の化合物 (I)、それらの塩もしくは溶媒和物、又はその塩の溶媒和物は、COX-1 及び COX-2 を阻害することなく強力な血小板凝集抑制作用を示し、心筋梗塞、狭心症（慢性安定狭心症、不安定狭心症等）、虚血性脳血管障害（一過性脳虚血発作（TIA）、脳梗塞等）、末梢血管障害、人工血管置換後閉塞、冠動脈インターベンション（冠動脈バイパス術（CAGB）、経皮経管冠動脈形成術（PTCA）、ステント留置等）後の血栓性閉塞、糖尿病網膜症・腎症、心人工弁置換時閉塞、など、血栓・塞栓を原因とする虚血性疾患の予防および／または治療薬として有用である。あるいは、例えば血管手術および血液体外循環等に伴う血栓・塞栓の予防および／または治療剤として有用である。さらには慢性動脈閉塞症に伴う潰瘍、疼痛および冷感などの阻血性諸症状の改善に有用

である。

発明を実施するための最良の形態

上述の一般式（I）における置換基及び部分構造について以下に説明する。

一般式（I）中、一般式（1）で表される基は、下記一般式（a）～（e）：



で表される5員の芳香族複素環基を示す。これらのうちで、（c）～（e）で表される芳香族複素環基が好ましい。

Ar_1 及び Ar_2 は、それぞれ独立に置換基を有することもある6員の芳香族複素環基又は置換基を有することもあるフェニル基を示す。6員の芳香族複素環基としては、ピリジル基、ピリダジニル基、ピリミジニル基、ピラジニル基を挙げることができる。これら6員の芳香族複素環基のうちで、ピリジル基が好ましい。

Ar_1 及び Ar_2 における置換基としては、低級アルキル基、ハロゲン基、水酸基、シアノ基、低級アルコキシ基、アラルキルオキシ基、低級チオアルコキシ基、低級アルコキシカルボニル基、カルボキシル基、低級アルキルスルホニル基、置換基を有することもあるアミノ基、低級アルキル基で置換されることもあるカルバモイル基、低級アルキル基で置換されることもあるアミノスルホニル基、置換基を有することもある4～7員の脂環式複素環基等を挙げることができる。

以下に Ar_1 及び Ar_2 上の置換基について説明する。

（1）低級アルキル基とは、炭素数1～6の直鎖状、分岐状又は環状のアルキル基を意味する。代表例としてはメチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル

基、ブチル基、イソブチル基、tert-ブチル基、ペンチル基、イソペンチル基、シクロプロピル基、シクロペンチル基、シクロヘキシル基、シクロプロピルメチル基、シクロペンチルメチル基等を挙げることができる。これらの中で、メチル基、エチル基又はプロピル基が好ましく、メチル基又はエチル基がより好ましい。

(2) ハロゲン基としては、フルオロ基、クロロ基又はブロモ基を挙げることができる。これらの中で、フルオロ基又はクロロ基が好ましく、フルオロ基がより好ましい。

(3) 低級アルコキシ基は、上記の低級アルキル基を有するアルコキシ基を意味する。代表例としてはメトキシ基、エトキシ基、プロポキシ基、イソプロポキシ基、ブトキシ基、イソブトキシ基、ペントキシ基、シクロペンチルオキシ基等を挙げることができる。これらの中で、メトキシ基又はエトキシ基が好ましく、メトキシ基がより好ましい。

(4) アラルキルオキシ基のアラルキル基とは、上記の低級アルキル基に置換もしくは非置換のアリール基が置換した基を意味する。代表例としてはベンジルオキシ基、フェネチルオキシ基、4-メトキシベンジルオキシ基、4-メチルベンジルオキシ基等を挙げることができる。これらの中で、ベンジルオキシ基、4-メトキシベンジルオキシ基又は4-メチルベンジルオキシ基が好ましく、ベンジルオキシ基がより好ましい。

(5) 低級チオアルコキシ基とは、上記の低級アルキル基を有するチオアルコキシ基を意味する。代表例としてはメチルチオ基、エチルチオ基、プロピルチオ基、イソプロピルチオ基、ブチルチオ基、イソブチルチオ基、ペンチルチオ基、シクロペンチルチオ基等を挙げることができる。これらの中で、メチルチオ基又はエチルチオ基が好ましく、メチルチオ基がより好ましい。

(6) 低級アルコキシカルボニル基とは、炭素数2～6の直鎖状又は分岐状の低級アルコキシカルボニル基を意味する。代表例としてはメトキシカルボニル基、

エトキシカルボニル基、プロポキシカルボニル基等を挙げることができる。これらの中で、メトキシカルボニル基又はエトキシカルボニル基が好ましい。

(7) 低級アルキルスルホニル基は、上記の低級アルキル基を有するアルキルスルホニル基を意味する。代表例としてはメタンスルホニル基、エタンスルホニル基、トリフルオロメタンスルホニル基等を挙げることができる。これらの中で、メタンスルホニル基が好ましい。

(8) 置換基を有することもあるアミノ基とは、非置換のアミノ基の他に、モノもしくはジ低級アルキルアミノ基、低級アルカノイルアミノ基、低級アルコキシカルボニルアミノ基、モノもしくはジ低級アルキルスルホニルアミノ基、ウレイド基、又はモノもしくはジ低級アルキルウレイド基を意味する。

この場合のモノもしくはジ低級アルキルアミノ基とは、炭素数1～6の直鎖状、分岐状又は環状のアルキル基1個又は同一もしくは異なった2個で置換されたアミノ基を意味する。代表例としては、メチルアミノ基、エチルアミノ基、プロピルアミノ基、イソプロピルアミノ基、シクロプロピルアミノ基、ブチルアミノ基、イソブチルアミノ基、シクロペンチルメチルアミノ基、ジメチルアミノ基、ジエチルアミノ基、ジプロピルアミノ基、ジブチルアミノ基、N-メチル-N-エチルアミノ基、N-エチル-N-プロピルアミノ基、N-メチル-N-シクロペンチルメチルアミノ基等を挙げることができる。これらの中では、メチルアミノ基、エチルアミノ基、ジメチルアミノ基又はジエチルアミノ基が好ましく、ジメチルアミノ基又はジエチルアミノ基がより好ましい。

低級アルカノイルアミノ基とは、炭素数1～6の直鎖状又は分岐状のアルカノイル基で置換されたアミノ基を意味する。その代表例としては、ホルミルアミノ基、アセチルアミノ基、プロピオニルアミノ基等を挙げることができる。これらの中では、ホルミルアミノ基又はアセチルアミノ基が好ましい。

低級アルコキシカルボニルアミノ基とは、炭素数2～6の直鎖状又は分岐状のアルコキシカルボニル基で置換されたアミノ基を意味する。その代表例として

は、メトキシカルボニルアミノ基、エトキシカルボニルアミノ基、プロポキシカルボニルアミノ基を挙げることができる。これらの中では、メトキシカルボニルアミノ基又はエトキシカルボニルアミノ基が好ましい。

モノもしくはジ低級アルキルスルホニルアミノ基とは、炭素数 1～6 の直鎖状、分岐状又は環状のアルキル基を有するアルキルスルホニルアミノ基を意味する。代表例としては、メタンスルホニルアミノ基、エタンスルホニルアミノ基、プロパンスルホニルアミノ基、イソプロパンスルホニルアミノ基、第一級ないし第三級ブタンスルホニルアミノ基、シクロプロパンスルホニルアミノ基、シクロブタンスルホニルアミノ基、シクロペンタンスルホニルアミノ基、シクロヘキサンスルホニルアミノ基、シクロペンチルメタンスルホニルアミノ基等を挙げることができる。これらの中では、メタンスルホニルアミノ基、エタンスルホニルアミノ基又はプロパンスルホニルアミノ基が好ましく、メタンスルホニルアミノ基又はエタンスルホニルアミノ基がより好ましい。

モノもしくはジ低級アルキルウレイド基とは、炭素数 1～6 の直鎖状、分岐状又は環状のアルキル基 1 個又は同一もしくは異なった 2 個で置換されたウレイド基を意味する。代表例としては、N1-メチルアミノカルボニルアミノ基、N1-エチルアミノカルボニルアミノ基、N3-メチルアミノカルボニルアミノ基、N1, N1-ジメチルアミノカルボニルアミノ基、N1, N3-ジメチルアミノカルボニルアミノ基、N1-メチル-N3-エチルアミノカルボニルアミノ基等を挙げることができる。これらの中では、N1-メチルアミノカルボニルアミノ基、N3-エチルアミノカルボニルアミノ基又はN3, N3-ジメチルアミノカルボニルアミノ基が好ましく、N3-メチルアミノカルボニルアミノ基又はN3, N3-ジメチルアミノカルボニルアミノ基がより好ましい。

(9) 低級アルキル基で置換されることもあるカルバモイル基とは、非置換のカルバモイル基の他に、炭素数 1～6 の直鎖状、分岐状又は環状のアルキル基 1 個又は同一もしくは異なった 2 個で置換されたカルバモイル基を意味する。代表例

としては、メチルカルバモイル基、エチルカルバモイル基、ジメチルカルバモイル基、メチルエチルカルバモイル基等を挙げることができる。これらの中では、カルバモイル基、メチルカルバモイル基、エチルカルバモイル基又はジメチルカルバモイル基が好ましく、カルバモイル基、メチルカルバモイル基又はジメチルカルバモイル基がより好ましい。

(10) 低級アルキル基で置換されることもあるアミノスルホニル基とは、非置換のアミノスルホニル基の他に、炭素数1～6の直鎖状、分岐状又は環状のアルキル基1個又は同一もしくは異なった2個で置換されたアミノスルホニル基を意味する。代表例としては、メチルアミノスルホニル基、エチルアミノスルホニル基、プロピルアミノスルホニル基、ジメチルアミノスルホニル基、ジエチルアミノスルホニル基、メチルエチルアミノスルホニル基等を挙げることができる。これらの中では、アミノスルホニル基、メチルアミノスルホニル基、エチルアミノスルホニル基、ジメチルアミノスルホニル基又はジエチルアミノスルホニル基が好ましく、アミノスルホニル基、メチルアミノスルホニル基、ジメチルアミノスルホニル基又はジエチルアミノスルホニル基がより好ましい。

(11) 置換基を有することもある4～7員の脂環式複素環基における4～7員の非置換脂環式複素環基としては、アゼチジノ基、ピロリジノ基、ピペリジノ基、ピペラジノ基、モルホリノ基、ホモピペラジノ基等を代表例として挙げることができる。

置換基を有する4～7員の脂環式複素環基とは、水酸基、低級アルキル基、低級アルコキシ基、低級アルキル基で置換されることもあるアミノ基、低級アルキル基で置換されることもあるカルバモイル基から選ばれる1もしくは2個の置換基で置換された4～7員の脂環式複素環基を意味する。

ここでいう低級アルキル基とは、炭素数1～6の直鎖状、分岐状又は環状のアルキル基を意味し、代表例としてはメチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基、ブチル基、イソブチル基、tert-ブチル基、ペンチル基、イソペン

チル基、シクロプロピル基、シクロペンチル基、シクロヘキシル基、シクロプロピルメチル基、シクロペンチルメチル基等を挙げることができる。

低級アルコキシ基とは、上記の低級アルキル基を有するアルコキシ基を意味し、代表例としてはメトキシ基、エトキシ基、プロポキシ基、イソプロポキシ基、ブトキシ基、イソブトキシ基、ペントキシ基、シクロペンチルオキシ基等を挙げることができる。

低級アルキル基で置換されることもあるアミノ基とは、非置換のアミノ基の他に1個又は同一もしくは異なった2個の上記低級アルキル基で置換されたアミノ基を意味し、代表例としては、アミノ基、メチルアミノ基、エチルアミノ基、プロピルアミノ基、イソプロピルアミノ基、シクロプロピルアミノ基、ブチルアミノ基、イソブチルアミノ基、シクロペンチルメチルアミノ基、ジメチルアミノ基、ジエチルアミノ基、ジプロピルアミノ基、ジブチルアミノ基、N-メチル-N-エチルアミノ基、N-エチル-N-プロピルアミノ基、N-メチル-N-シクロペンチルメチルアミノ基等を挙げることができる。

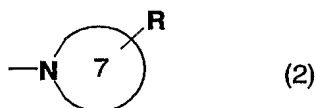
低級アルキル基で置換されることもあるカルバモイル基とは、非置換のカルバモイル基の他に1個又は同一もしくは異なった2個で置換されたカルバモイル基を意味し、代表例としては、カルバモイル基、メチルカルバモイル基、エチルカルバモイル基、ジメチルカルバモイル基、メチルエチルカルバモイル基等を挙げることができる。

従って、置換基を有することもある4～7員の脂環式複素環基の代表例としては、アゼチジノ基、ピロリジノ基、ピペリジノ基、ピペラジノ基、モルホリノ基、ホモピペラジノ基、3-アミノアゼチジン-1-イル基、3-メチルアミノアゼチジン-1-イル基、3-ジメチルアミノアゼチジン-1-イル基、2-カルバモイルアゼチジン-1-イル基、2-メチルカルバモイルアゼチジン-1-イル基、2-ジメチルカルバモイルアゼチジン-1-イル基、3-カルバモイルアゼチジン-1-イル基、3-メチルカルバモイルアゼチジン-1-イル基、3

ージメチルカルバモイルアゼチジン-1-イル基、3-ヒドロキシピロリジノ基、3-メトキシメチルピロリジノ基、2-カルバモイルピロリジノ基、2-メチルカルバモイルピロリジノ基、2-ジメチルカルバモイルピロリジノ基、3-カルバモイルピロリジノ基、3-メチルカルバモイルピロリジノ基、3-ジメチルカルバモイルピロリジノ基、3-アミノピペリジノ基、4-アミノピペリジノ基、3-メチルアミノピペリジノ基、4-メチルアミノピペリジノ基、3-ジメチルアミノピペリジノ基、4-ジメチルアミノピペリジノ基、2-メチルピペリジノ基、3-メチルピペリジノ基、4-メチルピペリジノ基、2, 2-ジメチルピペリジノ基、3, 3-ジメチルピペリジノ基、4, 4-ジメチルピペリジノ基、2-カルバモイルピペリジノ基、3-カルバモイルピペリジノ基、4-カルバモイルピペリジノ基、2-メチルカルバモイルピペリジノ基、3-メチルカルバモイルピペリジノ基、4-メチルカルバモイルピペリジノ基、2-ジメチルカルバモイルピペリジノ基、3-ジメチルカルバモイルピペリジノ基、4-ジメチルカルバモイルピペリジノ基、4-メチルピペラジノ基、4-シクロプロピルピペラジノ基、4-カルバモイルピペラジノ基、2, 2-ジメチルモルホリノ基、3, 3-ジメチルモルホリノ基等を挙げることができる。それらの中では、アゼチジノ基、ピロリジノ基、ピペリジノ基、ピペラジノ基、モルホリノ基、ホモピペラジノ基、3-アミノアゼチジン-1-イル基、3-カルバモイルアゼチジン-1-イル基、3-ジメチルカルバモイルアゼチジン-1-イル基、4-メチルピペラジノ基又は4-カルバモイルピペラジノ基が好ましく、アゼチジノ基、ピロリジノ基、ピペリジノ基、ピペラジノ基又はモルホリノ基がより好ましい。

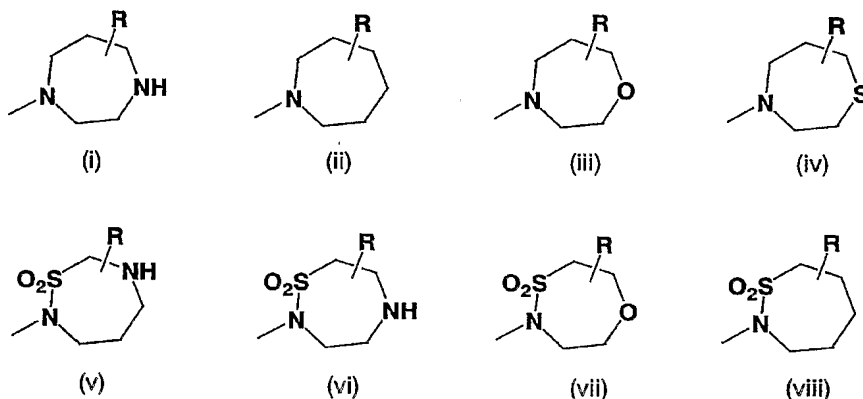
一般式(I)で表わされる基が上記(a)である場合、 Ar_1 及び Ar_2 は置換基を有することもある6員の芳香族複素環基又は無置換のフェニル基であることが好ましく、置換基を有することもあるピリジル基又は無置換のフェニル基であることがさらに好ましい。

以下に、下記一般式(2)について説明する。



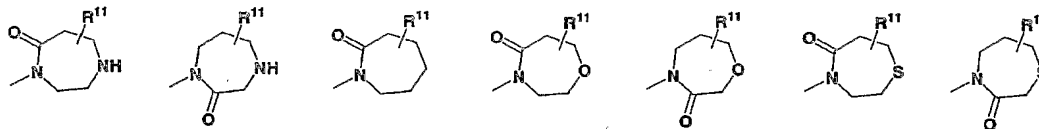
(式中、Rは前記と同じ。)

本発明において、一般式(2)は、下記式で表される基が好ましい。



(式中、Rは前記と同じ。)

上記の複素環基(i)～(viii)は、複素環部分の炭素原子がオキシ基で置換された下記の複素環基が好ましい。



(式中、R¹¹は前記と同じ。)

以下に、置換基(R)及び置換基(R¹¹)について説明する。

(1) 置換基を有することもある低級アルキル基とは、水酸基、ハロゲン基、低級アルコキシ基、カルボキシ基、低級アルコキシカルボニル基、置換もしくは非置換のアミノ基、置換もしくは非置換のカルバモイル基、低級アルキルスルホニル基、置換もしくは非置換のアミノスルホニル基等で置換されていてもよい炭素数1～6の直鎖状又は分岐状の低級アルキル基を意味し、メチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基、ブチル基、イソブチル基、tert-ブチル

基、ペンチル基、イソペンチル基、シクロプロピル基、シクロペンチル基、シクロヘキシル基、シクロプロピルメチル基、シクロペンチルメチル基等を挙げることができる。その中でメチル基、エチル基又はイソプロピル基が好ましく、メチル基又はエチル基がより好ましい。

水酸基で置換された低級アルキル基とは、水酸基 1 個で置換された上記低級アルキル基を意味し、代表例としては、ヒドロキシメチル基、2-ヒドロキシエチル基、3-ヒドロキシプロピル基、2-ヒドロキシプロピル基、4-ヒドロキシブチル基、2-ヒドロキシブチル基、5-ヒドロキシペンチル基等を挙げることができる。これらの中で、ヒドロキシメチル基、2-ヒドロキシエチル基、3-ヒドロキシプロピル基又は2-ヒドロキシプロピル基が好ましく、ヒドロキシメチル基、2-ヒドロキシエチル基又は3-ヒドロキシプロピル基がより好ましい。

ハロゲノ基で置換された低級アルキル基とは、フルオロ基、クロロ基、又はブロモ基 1 個で置換された上記低級アルキル基を意味し、2-フルオロエチル基、2-クロロエチル基、2-ブロモエチル基、3-フルオロプロピル基、3-クロロプロピル基、3-ブロモプロピル基等を挙げることができる。これらの中で、2-フルオロエチル基、2-クロロエチル基、3-フルオロプロピル基又は3-クロロプロピル基が好ましく、2-フルオロエチル基又は2-クロロエチル基がより好ましい。

低級アルコキシ基で置換された低級アルキル基とは、炭素数 1～3 の直鎖状の低級アルキル基を有するアルコキシ基 1 個で置換された上記低級アルキル基を意味し、代表例としては、メトキシメチル基、2-メトキシエチル基、2-エトキシエチル基、2-プロポキシエチル基、3-メトキシプロピル基、3-エトキシプロピル基、2-メトキシプロピル基、4-メトキシブチル基、2-メトキシブチル基、5-メトキシペンチル基等を挙げることができる。これらの中で、メトキシメチル基、2-メトキシエチル基、2-エトキシエチル基又は3-メトキ

シプロピル基が好ましく、メトキシメチル基、2-メトキシエチル基又は3-メトキシプロピル基がより好ましい。

カルボキシル基で置換された低級アルキル基とは、カルボキシル基1個で置換された上記低級アルキル基を意味し、代表例としては、カルボキシメチル基、1-カルボキシエチル基、2-カルボキシエチル基、3-カルボキシプロピル基、1-カルボキシプロピル基、2-カルボキシプロピル基、4-カルボキシブチル基、2-カルボキシブチル基、5-カルボキシペンチル基等を挙げることができる。これらの中で、カルボキシメチル基、1-カルボキシエチル基又は2-カルボキシエチル基が好ましく、カルボキシメチル基又は2-カルボキシエチル基がより好ましい。

低級アルコキシカルボニル基で置換された低級アルキル基とは、炭素数1～4の直鎖状の低級アルキル基を有するアルコキシカルボニル基1個で置換された上記低級アルキル基を意味し、代表例としては、メトキシカルボニルメチル基、1-メトキシカルボニルエチル基、2-メトキシカルボニルエチル基、1-メトキシカルボニルプロピル基、2-メトキシカルボニルプロピル基、3-メトキシカルボニルプロピル基、4-メトキシカルボニルブチル基、2-メトキシカルボニルブチル基、5-メトキシカルボニルペンチル基、2-エトキシカルボニルエチル基、3-エトキシカルボニルプロピル基、2-エトキシカルボニルプロピル基、tert-ブトキシカルボニルメチル基等を挙げることができる。これらの中で、メトキシカルボニルメチル基、1-メトキシカルボニルエチル基、2-メトキシカルボニルエチル基又はtert-ブトキシカルボニルメチル基が好ましく、メトキシカルボニルメチル基、2-メトキシカルボニルエチル基又はtert-ブトキシカルボニルメチル基がより好ましい。

置換もしくは非置換のアミノ基で置換された低級アルキル基とは、アミノ基1個が上記低級アルキル基に置換したアミノアルキル基の他に、このアミノアルキル基に炭素数1～3の直鎖状の低級アルキル基1個又は同一もしくは異なった2

個が窒素原子上に置換した低級アルキルアミノアルキル基、上記のアミノアルキル基に炭素数1～3の低級アルカノイル基1個が窒素原子上に置換した低級アルカノイルアミノアルキル基、又は上記のアミノアルキル基に炭素数1～3の低級アルコキシカルボニル基1個が窒素原子上に置換した低級アルコキシカルボニルアミノアルキル基を意味し、代表例としては、2-アミノエチル基、3-アミノプロピル基、2-アミノプロピル基、4-アミノブチル基、2-アミノブチル基、5-アミノペンチル基、2-メチルアミノエチル基、3-メチルアミノプロピル基、2-メチルアミノプロピル基、2-ジメチルアミノエチル基、3-ジメチルアミノプロピル基、2-ジメチルアミノプロピル基、2-エチルアミノエチル基、2-ジエチルアミノエチル基、2-ホルミルアミノエチル基、2-アセチルアミノエチル基、2-プロピオニルアミノエチル基、2-メトキシカルボニルアミノエチル基、2-エトキシカルボニルアミノエチル基、3-メトキシカルボニルアミノプロピル基等を挙げることができる。これらの中で、2-アミノエチル基、3-アミノプロピル基、2-メチルアミノエチル基、3-メチルアミノプロピル基、2-ジメチルアミノエチル基、3-ジメチルアミノプロピル基、2-ジエチルアミノエチル基、2-ホルミルアミノエチル基、2-アセチルアミノエチル基、2-メトキシカルボニルアミノエチル基又は2-エトキシカルボニルアミノエチル基が好ましく、2-アミノエチル基、3-アミノプロピル基、2-ジメチルアミノエチル基、3-ジメチルアミノプロピル基、2-ジエチルアミノエチル基、2-アセチルアミノエチル基、2-メトキシカルボニルアミノエチル基又は2-エトキシカルボニルアミノエチル基がより好ましい。

置換もしくは非置換のカルバモイル基で置換された低級アルキル基とは、カルバモイル基1個が上記低級アルキル基に置換したカルバモイルアルキル基の他に、上記のカルバモイルアルキル基に炭素数1～3の直鎖状の低級アルキル基1個又は同一もしくは異なった2個が窒素原子上に置換した低級アルキルカルバモイルアルキル基を意味し、代表例としては、カルバモイルメチル基、2-カルバ

モイルエチル基、3-カルバモイルプロピル基、2-カルバモイルプロピル基、4-カルバモイルブチル基、2-カルバモイルブチル基、5-カルバモイルペンチル基、2-(メチルカルバモイル)エチル基、3-(メチルカルバモイル)プロピル基、2-(メチルカルバモイル)プロピル基、2-(ジメチルカルバモイル)エチル基、3-(ジメチルカルバモイル)プロピル基、2-(ジメチルカルバモイル)プロピル基、2-(エチルカルバモイル)エチル基、2-(ジエチルカルバモイル)エチル基等を挙げることができる。これらの中で、カルバモイルメチル基、2-カルバモイルエチル基、2-(メチルカルバモイル)エチル基、3-(メチルカルバモイル)プロピル基、2-(メチルカルバモイル)プロピル基、2-(ジメチルカルバモイル)エチル基、3-(ジメチルカルバモイル)プロピル基、2-(ジメチルカルバモイル)プロピル基、2-(エチルカルバモイル)エチル基又は2-(ジエチルカルバモイル)エチル基が好ましく、カルバモイルメチル基、2-カルバモイルエチル基、2-(ジメチルカルバモイル)エチル基、3-(ジメチルカルバモイル)プロピル基、2-(ジメチルカルバモイル)プロピル基又は2-(ジエチルカルバモイル)エチル基がより好ましい。

低級アルキルスルホニル基で置換された低級アルキル基とは、炭素数1~3の直鎖状のアルキルスルホニル基1個が炭素数1~6の直鎖状又は分岐状の低級アルキル基に置換した低級アルキルスルホニルアルキル基を意味し、代表例としては、2-メチルスルホニルエチル基、3-メチルスルホニルプロピル基、2-メチルスルホニルプロピル基、4-メチルスルホニルブチル基、2-メチルスルホニルブチル基、5-メチルスルホニルペンチル基、2-エチルスルホニルエチル基、3-エチルスルホニルプロピル基等を挙げることができる。これらの中で、2-メチルスルホニルエチル基、3-メチルスルホニルプロピル基、2-メチルスルホニルプロピル基、2-エチルスルホニルエチル基又は3-エチルスルホニルプロピル基が好ましく、2-メチルスルホニルエチル基、3-メチルスルホニルプロピル基又は2-エチルスルホニルエチル基がより好ましい。

置換もしくは非置換のアミノスルホニル基で置換された低級アルキル基とは、アミノスルホニル基が炭素数 1 ～ 6 の直鎖状又は分岐状の低級アルキル基に置換したアミノスルホニルアルキル基の他に、このアミノスルホニルアルキル基に炭素数 1 ～ 3 の直鎖状のアルキル基 1 個又は同一もしくは異なった 2 個が窒素原子上に置換した低級アルキルスルホニルアルキル基を意味し、代表例としては、2-（アミノスルホニル）エチル基、3-（アミノスルホニル）プロピル基、2-（アミノスルホニル）プロピル基、4-（アミノスルホニル）ブチル基、2-（アミノスルホニル）ブチル基、5-（アミノスルホニル）ペンチル基、2-（メチルアミノスルホニル）エチル基、3-（メチルアミノスルホニル）プロピル基、2-（メチルアミノスルホニル）プロピル基、4-（メチルアミノスルホニル）ブチル基、2-（メチルアミノスルホニル）ブチル基、5-（メチルアミノスルホニル）ペンチル基、2-（エチルアミノスルホニル）エチル基、3-（エチルアミノスルホニル）プロピル基等を挙げることができる。これらの中で、2-（アミノスルホニル）エチル基、3-（アミノスルホニル）プロピル基、2-（アミノスルホニル）プロピル基、2-（メチルアミノスルホニル）エチル基、3-（メチルアミノスルホニル）プロピル基、2-（メチルアミノスルホニル）プロピル基、2-（エチルアミノスルホニル）エチル基又は 3-（エチルアミノスルホニル）プロピル基が好ましく、2-（アミノスルホニル）エチル基、3-（アミノスルホニル）プロピル基、2-（メチルアミノスルホニル）エチル基、3-（メチルアミノスルホニル）プロピル基、2-（メチルアミノスルホニル）プロピル基、2-（エチルアミノスルホニル）エチル基又は 3-（エチルアミノスルホニル）プロピル基がより好ましい。

（2）低級アルコキシ基は、上記の低級アルキル基を有するアルコキシ基を意味し、代表例としてはメトキシ基、エトキシ基、プロポキシ基、イソプロポキシ基、ブトキシ基、イソブトキシ基、ペントキシ基、シクロペンチルオキシ基等を挙げることができる。これらの中で、メトキシ基又はエトキシ基が好ましく、メ

トキシ基がより好ましい。

(3) アラルキルオキシ基のアラルキル基とは、上記の低級アルキル基に置換もしくは非置換のアリール基が置換した基を意味し、代表例としてはベンジルオキシ基、フェネチルオキシ基、4-メトキシベンジルオキシ基、4-メチルベンジルオキシ基等を挙げることができる。これらの中で、ベンジルオキシ基、4-メトキシベンジルオキシ基又は4-メチルベンジルオキシ基が好ましく、ベンジルオキシ基がより好ましい。

(4) 低級チオアルコキシ基とは、上記の低級アルキル基を有するチオアルコキシ基を意味し、代表例としてはメチルチオ基、エチルチオ基、プロピルチオ基、イソプロピルチオ基、ブチルチオ基、イソブチルチオ基、ペンチルチオ基、シクロペンチルチオ基等を挙げることができる。これらの中で、メチルチオ基又はエチルチオ基が好ましく、メチルチオ基がより好ましい。

(5) 低級アシル基とは、炭素数1～6の直鎖状又は分岐状のアシル基を意味し、代表例としては、ホルミル基、アセチル基、プロピオニル基等を挙げることができる。これらの中で、ホルミル基又はアセチル基が好ましく、アセチル基がより好ましい。

(6) 低級アルコキシカルボニル基とは、炭素数2～6の直鎖状又は分岐状のアルコキシカルボニル基を意味し、代表例としてはメトキシカルボニル基、エトキシカルボニル基、プロポキシカルボニル基等を挙げることができる。これらの中で、メトキシカルボニル基又はエトキシカルボニル基が好ましく、メトキシカルボニル基がより好ましい。

(7) アラルキルオキシカルボニル基とは、カルボニル基に上記のアラルキルオキシ基が置換した基を意味し、代表例としてはベンジルオキシカルボニル基、フェネチルオキシカルボニル基、4-メトキシベンジルオキシカルボニル基、4-メチルベンジルオキシカルボニル基等を挙げることができる。これらの中で、ベンジルオキシカルボニル基、4-メトキシベンジルオキシカルボニル基又は4-

メチルベンジルオキシカルボニル基が好ましく、ベンジルオキシカルボニル基がより好ましい。

(8) 低級アルキルスルホニル基とは、炭素数 1～6 の直鎖状又は分岐状のアルキルスルホニル基を意味し、代表例としては、メチルスルホニル基、エチルスルホニル基、プロピルスルホニル基、イソプロピルスルホニル基等を挙げることができる。これらの中で、メチルスルホニル基又はエチルスルホニル基が好ましく、メチルスルホニル基がより好ましい。

(9) 置換基を有することもあるアミノ基とは、非置換のアミノ基の他に、モノもしくはジ低級アルキルアミノ基、低級アルカノイルアミノ基、低級アルコキシカルボニルアミノ基、モノもしくはジ低級アルキルスルホニルアミノ基、ウレイド基及びモノもしくはジ低級アルキルウレイド基を意味する。

この場合のモノもしくはジ低級アルキルアミノ基とは、炭素数 1～6 の直鎖状、分岐状又は環状のアルキル基 1 個又は同一もしくは異なった 2 個で置換されたアミノ基を意味し、代表例としては、メチルアミノ基、エチルアミノ基、プロピルアミノ基、イソプロピルアミノ基、シクロプロピルアミノ基、ブチルアミノ基、イソブチルアミノ基、シクロペンチルメチルアミノ基、ジメチルアミノ基、ジエチルアミノ基、ジプロピルアミノ基、ジブチルアミノ基、N-メチル-N-エチルアミノ基、N-エチル-N-プロピルアミノ基、N-メチル-N-シクロペンチルメチルアミノ基等を挙げることができる。これらの中では、メチルアミノ基、エチルアミノ基、ジメチルアミノ基又はジエチルアミノ基が好ましく、ジメチルアミノ基又はジエチルアミノ基がより好ましい。

低級アルカノイルアミノ基とは、炭素数 1～6 の直鎖状又は分岐状のアルカノイル基で置換されたアミノ基を意味し、その代表例としては、ホルミルアミノ基、アセチルアミノ基、プロピオニルアミノ基等を挙げることができる。これらの中では、ホルミルアミノ基又はアセチルアミノ基が好ましい。

低級アルコキシカルボニルアミノ基とは、炭素数 2～6 の直鎖状又は分岐状の

アルコキシカルボニル基で置換されたアミノ基を意味し、その代表例としては、メトキシカルボニルアミノ基、エトキシカルボニルアミノ基、プロポキシカルボニルアミノ基を挙げることができる。これらの中では、メトキシカルボニルアミノ基及びエトキシカルボニルアミノ基が好ましい。

モノもしくはジ低級アルキルスルホニルアミノ基とは、炭素数 1～6 の直鎖状、分岐状又は環状のアルキル基を有するアルキルスルホニルアミノ基を意味し、代表例としては、メタンスルホニルアミノ基、エタンスルホニルアミノ基、プロパンスルホニルアミノ基、イソプロパンスルホニルアミノ基、第一級ないし第三級ブタンスルホニルアミノ基、シクロプロパンスルホニルアミノ基、シクロブタンスルホニルアミノ基、シクロペンタンスルホニルアミノ基、シクロヘキサンスルホニルアミノ基、シクロペンチルメタンスルホニルアミノ基等を挙げることができる。これらの中では、メタンスルホニルアミノ基、エタンスルホニルアミノ基又はプロパンスルホニルアミノ基が好ましく、メタンスルホニルアミノ基又はエタンスルホニルアミノ基がより好ましい。

モノもしくはジ低級アルキルウレイド基とは、炭素数 1～6 の直鎖状、分岐状又は環状のアルキル基 1 個もしくは同一又は異なった 2 個で置換されたウレイド基を意味し、代表例としては、N 1－メチルアミノカルボニルアミノ基、N 1－エチルアミノカルボニルアミノ基、N 3－メチルアミノカルボニルアミノ基、N 1, N 3－ジメチルアミノカルボニルアミノ基、N 1, N 3－ジメチルアミノカルボニルアミノ基、N 1－メチル－N 3－エチルアミノカルボニルアミノ基等を挙げることができる。これらの中では、N 1－メチルアミノカルボニルアミノ基、N 3－エチルアミノカルボニルアミノ基又は N 3, N 3－ジメチルアミノカルボニルアミノ基が好ましく、N 3－メチルアミノカルボニルアミノ基又は N 3, N 3－ジメチルアミノカルボニルアミノ基がより好ましい。

(10) 低級アルキル基で置換されることもあるカルバモイル基とは、非置換のカルバモイル基の他に、炭素数 1～6 の直鎖状、分岐状又は環状のアルキル基 1

個又は同一もしくは異なった2個で置換されたカルバモイル基を意味し、代表例としては、メチルカルバモイル基、エチルカルバモイル基、ジメチルカルバモイル基、メチルエチルカルバモイル基等を挙げることができる。これらの中では、カルバモイル基、メチルカルバモイル基、エチルカルバモイル基又はジメチルカルバモイル基が好ましく、カルバモイル基、メチルカルバモイル基又はジメチルカルバモイル基がより好ましい。

(11) 低級アルキル基で置換されることもあるアミノスルホニル基とは、非置換のアミノスルホニル基の他に、炭素数1～6の直鎖状、分岐状又は環状のアルキル基1個もしくは同一又は異なった2個で置換されたアミノスルホニル基を意味し、代表例としては、メチルアミノスルホニル基、エチルアミノスルホニル基、プロピルアミノスルホニル基、ジメチルアミノスルホニル基、ジエチルアミノスルホニル基、メチルエチルアミノスルホニル基等を挙げることができる。これらの中では、アミノスルホニル基、メチルアミノスルホニル基、エチルアミノスルホニル基、ジメチルアミノスルホニル基又はジエチルアミノスルホニル基が好ましく、アミノスルホニル基、メチルアミノスルホニル基、ジメチルアミノスルホニル基又はジエチルアミノスルホニル基がより好ましい。

(12) 置換基を有することもあるスピロ型3～6員の脂環式アルキル基における非置換のスピロ型3～6員の脂環式アルキル基としては、シクロプロパンスピロ基、シクロブタンスピロ基、シクロペンタンスピロ基、シクロヘキサンスピロ基等を挙げることができる。置換基を有するスピロ型3～6員の脂環式アルキル基とは、水酸基、オキソ基、低級アルキル基、ハロゲノ基及びアルキル置換もしくは非置換のアミノ基から選ばれる1もしくは2個の基で置換されたスピロ型3～6員の脂環式アルキル基を意味する。

ここでいう低級アルキル基とは、炭素数1～6の直鎖状、分岐状又は環状のアルキル基を意味し、代表例としてはメチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基、ブチル基、イソブチル基、第三級ブチル基、ペンチル基、イソペンチル

基、シクロプロピル基、シクロペンチル基、シクロヘキシル基、シクロプロピルメチル基、シクロペンチルメチル基等を挙げることができる。ハロゲノ基としてはフルオロ基、クロロ基、ブロモ基等を挙げることが出来る。アルキル置換アミノ基とは、1個又は同一もしくは異なった2個の上記低級アルキル基で置換されたアミノ基を意味し、代表例としては、メチルアミノ基、エチルアミノ基、プロピルアミノ基、イソプロピルアミノ基、シクロプロピルアミノ基、ブチルアミノ基、イソブチルアミノ基、シクロペンチルメチルアミノ基、ジメチルアミノ基、ジエチルアミノ基、ジプロピルアミノ基、ジブチルアミノ基、N-メチル-N-エチルアミノ基、N-エチル-N-プロピルアミノ基、N-メチル-N-シクロペンチルメチルアミノ基等を挙げることができる。

従って、置換基を有することもあるスピロ型3～6員の脂環式アルキル基としては、シクロプロパンスピロ基、シクロブタンスピロ基、シクロペンタンスピロ基、シクロヘキサンスピロ基、1-メチルシクロプロパンスピロ基、2-メチルシクロブタンスピロ基、3-メチルシクロペンタンスピロ基、4-メチルシクロヘキサンスピロ基、1-フルオロシクロプロパンスピロ基、2-フルオロシクロブタンスピロ基、3-フルオロシクロペンタンスピロ基、4-フルオロシクロヘキサンスピロ基、1-オキソシクロプロパンスピロ基、2-オキソシクロブタンスピロ基、3-オキソシクロペンタンスピロ基、4-オキソシクロヘキサンスピロ基、1-フルオロシクロプロパンスピロ基、2-フルオロシクロブタンスピロ基、1-ヒドロキシシクロプロパンスピロ基、2-ヒドロキシシクロブタンスピロ基、3-ヒドロキシシクロペンタンスピロ基、4-ヒドロキシシクロヘキサンスピロ基、1-アミノシクロプロパンスピロ基、2-アミノシクロブタンスピロ基、3-アミノシクロペンタンスピロ基、4-アミノシクロヘキサンスピロ基等を代表例として挙げることができる。これらの中では、シクロプロパンスピロ基、シクロブタンスピロ基、シクロペンタンスピロ基、シクロヘキサンスピロ基、1-メチルシクロプロパンスピロ基、1-フルオロシクロプロパンスピロ

基、1-オキソシクロプロパンスピロ基、1-フルオロシクロプロパンスピロ基又は1-アミノシクロプロパンスピロ基が好ましく、シクロプロパンスピロ基、シクロブタンスピロ基、シクロペンタンスピロ基又はシクロヘキサンスピロ基がより好ましい。

(13) 置換基を有することもある4～7員の脂環式複素環基における4～7員の非置換脂環式複素環基としては、アゼチジノ基、ピロリジノ基、ピペリジノ基、ピペラジノ基、モルホリノ基、ホモピペラジノ基等を代表例として挙げる事ができる。

置換基を有する4～7員の脂環式複素環基とは、水酸基、低級アルキル基、低級アルコキシ基、アルキル置換もしくは非置換のアミノ基、アルキル置換もしくは非置換のカルバモイル基から選ばれる1もしくは2個の置換基で置換された4～7員の脂環式複素環基を意味する。

ここでいう低級アルキル基とは、炭素数1～6の直鎖状、分岐状又は環状のアルキル基を意味し、代表例としてはメチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基、ブチル基、イソブチル基、第三級ブチル基、ペンチル基、イソペンチル基、シクロプロピル基、シクロペンチル基、シクロヘキシル基、シクロプロピルメチル基、シクロペンチルメチル基等を挙げる事ができる。

低級アルコキシ基とは、上記の低級アルキル基を有するものを意味し、代表例としてはメトキシ基、エトキシ基、プロポキシ基、イソプロポキシ基、ブトキシ基、イソブトキシ基、ペントキシ基、シクロペンチルオキシ基等を挙げる事ができる。

アルキル置換アミノ基とは、1個又は同一もしくは異なった2個の上記低級アルキル基で置換されたアミノ基を意味し、代表例としては、メチルアミノ基、エチルアミノ基、プロピルアミノ基、イソプロピルアミノ基、シクロプロピルアミノ基、ブチルアミノ基、イソブチルアミノ基、シクロペンチルメチルアミノ基、ジメチルアミノ基、ジエチルアミノ基、ジプロピルアミノ基、ジブチルアミノ

基、N-メチル-N-エチルアミノ基、N-エチル-N-プロピルアミノ基、N-メチル-N-シクロペンチルメチルアミノ基等を挙げることができる。

アルキル置換カルバモイル基とは、上記の低級アルキル基1個又は同一もしくは異なった2個で置換されたカルバモイル基を意味し、代表例としては、メチルカルバモイル基、エチルカルバモイル基、ジメチルカルバモイル基、メチルエチルカルバモイル基等を挙げることができる。

従って、置換基を有することもある4～7員の脂環式複素環基の代表例としては、アゼチジノ基、ピロリジノ基、ピペリジノ基、ピペラジノ基、モルホリノ基、ホモピペラジノ基、3-アミノアゼチジン-1-イル基、3-メチルアミノアゼチジン-1-イル基、3-ジメチルアミノアゼチジン-1-イル基、2-カルバモイルアゼチジン-1-イル基、2-メチルカルバモイルアゼチジン-1-イル基、2-ジメチルカルバモイルアゼチジン-1-イル基、3-カルバモイルアゼチジン-1-イル基、3-メチルカルバモイルアゼチジン-1-イル基、3-ジメチルカルバモイルアゼチジン-1-イル基、3-ヒドロキシピロリジノ基、3-メトキシメチルピロリジノ基、2-カルバモイルピロリジノ基、2-メチルカルバモイルピロリジノ基、2-ジメチルカルバモイルピロリジノ基、3-カルバモイルピロリジノ基、3-メチルカルバモイルピロリジノ基、3-ジメチルカルバモイルピロリジノ基、3-アミノピペリジノ基、4-アミノピペリジノ基、3-メチルアミノピペリジノ基、4-メチルアミノピペリジノ基、3-ジメチルアミノピペリジノ基、4-ジメチルアミノピペリジノ基、2-メチルピペリジノ基、3-メチルピペリジノ基、4-メチルピペリジノ基、2, 2-ジメチルピペリジノ基、3, 3-ジメチルピペリジノ基、4, 4-ジメチルピペリジノ基、2-カルバモイルピペリジノ基、3-カルバモイルピペリジノ基、4-カルバモイルピペリジノ基、2-メチルカルバモイルピペリジノ基、3-メチルカルバモイルピペリジノ基、4-メチルカルバモイルピペリジノ基、2-ジメチルカルバモイルピペリジノ基、3-ジメチルカルバモイルピペリジノ基、4-ジメチル

ルカルバモイルピペリジノ基、4-メチルピペラジノ基、4-シクロプロピルピペラジノ基、4-カルバモイルピペラジノ基、2, 2-ジメチルモルホリノ基、3, 3-ジメチルモルホリノ基等を挙げることができる。それらの中では、アゼチジノ基、ピロリジノ基、ピペリジノ基、ピペラジノ基、モルホリノ基、ホモピペラジノ基、3-アミノアゼチジン-1-イル基、3-カルバモイルアゼチジン-1-イル基、3-ジメチルカルバモイルアゼチジン-1-イル基、4-メチルピペラジノ基又は4-カルバモイルピペラジノ基が好ましく、アゼチジノ基、ピロリジノ基、ピペリジノ基、ピペラジノ基又はモルホリノ基がより好ましい。

以下に、一般式(2)で表される基の代表例を示す。

ホモピペラジノ基、4-メチルホモピペラジノ基、4-エチルホモピペラジノ基、4-シクロプロピルホモピペラジノ基、4-イソプロピルホモピペラジノ基、4-tert-ブトキシカルボニルメチルホモピペラジノ基、4-カルボキシメチルホモピペラジノ基、2-オキソホモピペラジノ基、7-オキソホモピペラジノ基、2-オキソ-4-メチルホモピペラジノ基、7-オキソ-4-メチルホモピペラジノ基、2-オキソ-4-シクロプロピルホモピペラジノ基、7-オキソ-4-シクロプロピルホモピペラジノ基、2-オキソ-4-イソプロピルホモピペラジノ基、7-オキソ-4-イソプロピルホモピペラジノ基、7-オキソ-4-tert-ブチルオキシカルボニルホモピペラジノ基、2-オキソ-4-tert-ブチルオキシカルボニルホモピペラジノ基、7-オキソ-4-ベンジルオキシカルボニルホモピペラジノ基、2-オキソ-4-ベンジルオキシカルボニルホモピペラジノ基、2, 5-ジオキソホモピペラジノ基、3, 7-ジオキソホモピペラジノ基、2, 3-ジオキソホモピペラジノ基、2, 3-ジオキソ-4-メチルホモピペラジノ基、3, 7-ジオキソ-4-メチルホモピペラジノ基、2, 5-ジオキソ-4-メチルホモピペラジノ基、2, 3-ジオキソ-4-シクロプロピルホモピペラジノ基、3, 7-ジオキソ-4-シクロプロピルホモピペラジノ基、2, 5-ジオキソ-4-シクロプロピルホモピペラジノ基、2, 3-ジオキソ-

4-イソプロピルホモピペラジノ基、3, 7-ジオキソ-4-イソプロピルホモピペラジノ基、2, 5-ジオキソ-4-イソプロピルホモピペラジノ基、2-シクロプロパンスピロ-4-メチルホモピペラジノ基、3-シクロプロパンスピロ-4-メチルホモピペラジノ基、5-シクロプロパンスピロ-4-メチルホモピペラジノ基、6-シクロプロパンスピロ-4-メチルホモピペラジノ基、7-シクロプロパンスピロ-4-メチルホモピペラジノ基、2-シクロプロパンスピロ-4-メチル-7-オキソホモピペラジノ基、2-シクロプロパンスピロ-4-メチル-3, 7-ジオキソホモピペラジノ基、3-シクロプロパンスピロ-4-メチル-2-オキソホモピペラジノ基、3-シクロプロパンスピロ-4-メチル-7-オキソホモピペラジノ基、3-シクロプロパンスピロ-4-メチル-2, 5-ジオキソホモピペラジノ基、5-シクロプロパンスピロ-4-メチル-2-オキソホモピペラジノ基、5-シクロプロパンスピロ-4-メチル-2, 3-ジオキソホモピペラジノ基、5-シクロプロパンスピロ-4-メチル-3, 7-ジオキソホモピペラジノ基、6-シクロプロパンスピロ-4-メチル-2-オキソホモピペラジノ基、6-シクロプロパンスピロ-4-メチル-7-オキソホモピペラジノ基、6-シクロプロパンスピロ-4-メチル-2, 3-ジオキソホモピペラジノ基、6-シクロプロパンスピロ-4-メチル-2, 5-ジオキソホモピペラジノ基、6-シクロプロパンスピロ-4-メチル-3, 7-ジオキソホモピペラジノ基、7-シクロプロパンスピロ-4-メチル-2-オキソホモピペラジノ基、7-シクロプロパンスピロ-4-メチル-2, 3-ジオキソホモピペラジノ基、7-シクロプロパンスピロ-4-メチル-2, 5-ジオキソホモピペラジノ基、2-シクロプロパンスピロ-4-シクロプロピル-7-オキソホモピペラジノ基、2-シクロプロパンスピロ-4-シクロプロピル-3, 7-ジオキソホモピペラジノ基、3-シクロプロパンスピロ-4-シクロプロピル-2-オキソホモピペラジノ基、3-シクロプロパンスピロ-4-シクロプロピル-7-オキソホモピペラジノ基、3-シクロプロパンスピロ-4-シクロプロピル-2, 5

ージオキソホモピペラジノ基、5-シクロプロパンスピロ-4-シクロプロピル-2-オキソホモピペラジノ基、5-シクロプロパンスピロ-4-シクロプロピル-2, 3-ジオキソホモピペラジノ基、5-シクロプロパンスピロ-4-シクロプロピル-3, 7-ジオキソホモピペラジノ基、6-シクロプロパンスピロ-4-シクロプロピル-2-オキソホモピペラジノ基、6-シクロプロパンスピロ-4-シクロプロピル-7-オキソホモピペラジノ基、6-シクロプロパンスピロ-4-シクロプロピル-2, 3-ジオキソホモピペラジノ基、6-シクロプロパンスピロ-4-シクロプロピル-2, 5-ジオキソホモピペラジノ基、6-シクロプロパンスピロ-4-シクロプロピル-3, 7-ジオキソホモピペラジノ基、7-シクロプロパンスピロ-4-シクロプロピル-2-オキソホモピペラジノ基、7-シクロプロパンスピロ-4-シクロプロピル-2, 3-ジオキソホモピペラジノ基、7-シクロプロパンスピロ-4-シクロプロピル-2, 5-ジオキソホモピペラジノ基、2-シクロプロパンスピロ-4-イソプロピル-7-オキソホモピペラジノ基、2-シクロプロパンスピロ-4-イソプロピル-3, 7-ジオキソホモピペラジノ基、3-シクロプロパンスピロ-4-イソプロピル-2-オキソホモピペラジノ基、3-シクロプロパンスピロ-4-イソプロピル-7-オキソホモピペラジノ基、3-シクロプロパンスピロ-4-イソプロピル-2, 5-ジオキソホモピペラジノ基、5-シクロプロパンスピロ-4-イソプロピル-2-オキソホモピペラジノ基、5-シクロプロパンスピロ-4-イソプロピル-2, 3-ジオキソホモピペラジノ基、5-シクロプロパンスピロ-4-イソプロピル-3, 7-ジオキソホモピペラジノ基、6-シクロプロパンスピロ-4-イソプロピル-2-オキソホモピペラジノ基、6-シクロプロパンスピロ-4-イソプロピル-7-オキソホモピペラジノ基、6-シクロプロパンスピロ-4-イソプロピル-2, 3-ジオキソホモピペラジノ基、6-シクロプロパンスピロ-4-イソプロピル-2, 5-ジオキソホモピペラジノ基、6-シクロプロパンスピロ-4-イソプロピル-3, 7-ジオキソホモピペラジノ基、7-シク

ロプロパンスピロ-4-イソプロピル-2-オキソホモピペラジノ基、7-シクロプロパンスピロ-4-イソプロピル-2, 3-ジオキソホモピペラジノ基、7-シクロプロパンスピロ-4-イソプロピル-2, 5-ジオキソホモピペラジノ基、2, 4-ジメチルホモピペラジノ基、2, 4-ジメチル-7-オキソホモピペラジノ基、2, 4-ジメチル-3, 7-ジオキソホモピペラジノ基、2, 4-ジメチル-5, 7-ジオキソホモピペラジノ基、3, 4-ジメチルホモピペラジノ基、3, 4-ジメチル-2-オキソホモピペラジノ基、3, 4-ジメチル-7-オキソホモピペラジノ基、3, 4-ジメチル-2, 5-ジオキソホモピペラジノ基、3, 4-ジメチル-5, 7-ジオキソホモピペラジノ基、3, 4, 5-トリメチルホモピペラジノ基、3, 4, 5-トリメチル-2-オキソホモピペラジノ基、3, 4, 5-トリメチル-7-オキソホモピペラジノ基、6-ヒドロキシ-4-メチルホモピペラジノ基、2-ヒドロキシメチル-4-メチルホモピペラジノ基、7-ヒドロキシメチル-4-メチルホモピペラジノ基、2-ヒドロキシメチル-4-メチル-7-オキソホモピペラジノ基、3-ヒドロキシメチル-4-メチル-2-オキソホモピペラジノ基、3-ヒドロキシメチル-4-メチル-7-オキソホモピペラジノ基、5-ヒドロキシメチル-4-メチル-2-オキソホモピペラジノ基、5-ヒドロキシメチル-4-メチル-7-オキソホモピペラジノ基、6-ヒドロキシメチル-4-メチル-2-オキソホモピペラジノ基、6-ヒドロキシメチル-4-メチル-7-オキソホモピペラジノ基、7-ヒドロキシメチル-4-メチル-2-オキソホモピペラジノ基、2-ヒドロキシメチル-4-メチル-3, 7-ジオキソホモピペラジノ基、2-ヒドロキシメチル-4-メチル-5, 7-ジオキソホモピペラジノ基、7-ヒドロキシメチル-4-メチル-2, 3-ジオキソホモピペラジノ基、7-ヒドロキシメチル-4-メチル-2, 5-ジオキソホモピペラジノ基、2-ヒドロキシメチル-4-シクロプロピル-7-オキソホモピペラジノ基、7-ヒドロキシメチル-4-シクロプロピル-2-オキソホモピペラジノ基、2-ヒドロキシメチル-4-シクロプロピル-

3, 7-ジオキソホモピペラジノ基、2-ヒドロキシメチル-4-シクロプロピル-5, 7-ジオキソホモピペラジノ基、7-ヒドロキシメチル-4-シクロプロピル-2, 3-ジオキソホモピペラジノ基、7-ヒドロキシメチル-4-シクロプロピル-2, 5-ジオキソホモピペラジノ基、2-ヒドロキシメチル-4-イソプロピル-7-オキソホモピペラジノ基、7-ヒドロキシメチル-4-イソプロピル-2-オキソホモピペラジノ基、2-ヒドロキシメチル-4-イソプロピル-3, 7-ジオキソホモピペラジノ基、2-ヒドロキシメチル-4-イソプロピル-5, 7-ジオキソホモピペラジノ基、7-ヒドロキシメチル-4-イソプロピル-2, 3-ジオキソホモピペラジノ基、7-ヒドロキシメチル-4-イソプロピル-2, 5-ジオキソホモピペラジノ基、6-メトキシ-4-メチルホモピペラジノ基、2-メトキシメチルホモピペラジノ基、7-メトキシメチルホモピペラジノ基、2-メトキシメチル-4-メチルホモピペラジノ基、7-メトキシメチル-4-メチルホモピペラジノ基、2-メトキシメチル-4-メチル-7-オキソホモピペラジノ基、3-メトキシメチル-4-メチル-2-オキソホモピペラジノ基、3-メトキシメチル-4-メチル-7-オキソホモピペラジノ基、5-メトキシメチル-4-メチル-2-オキソホモピペラジノ基、5-メトキシメチル-4-メチル-7-オキソホモピペラジノ基、6-メトキシメチル-4-メチル-2-オキソホモピペラジノ基、6-メトキシメチル-4-メチル-7-オキソホモピペラジノ基、7-メトキシメチル-4-メチル-2-オキソホモピペラジノ基、2-メトキシメチル-4-メチル-3, 7-ジオキソホモピペラジノ基、2-メトキシメチル-4-メチル-5, 7-ジオキソホモピペラジノ基、7-メトキシメチル-4-メチル-2, 3-ジオキソホモピペラジノ基、7-メトキシメチル-4-メチル-2, 5-ジオキソホモピペラジノ基、2-メトキシメチル-4-シクロプロピル-7-オキソホモピペラジノ基、7-メトキシメチル-4-シクロプロピル-2-オキソホモピペラジノ基、2-メトキシメチル-4-シクロプロピル-3, 7-ジオキソホモピペラジノ基、2-メトキシメ

チルー 4-シクロプロピル-5, 7-ジオキソホモピペラジノ基、7-メトキシ
メチルー 4-シクロプロピル-2, 3-ジオキソホモピペラジノ基、7-メトキシ
シメチルー 4-シクロプロピル-2, 5-ジオキソホモピペラジノ基、2-メト
キシメチルー 4-イソプロピル-7-オキソホモピペラジノ基、7-メトキシメ
チルー 4-イソプロピル-2-オキソホモピペラジノ基、2-メトキシメチルー
4-イソプロピル-3, 7-ジオキソホモピペラジノ基、2-メトキシメチルー
4-イソプロピル-5, 7-ジオキソホモピペラジノ基、7-メトキシメチルー
4-イソプロピル-2, 3-ジオキソホモピペラジノ基、7-メトキシメチルー
4-イソプロピル-2, 5-ジオキソホモピペラジノ基、2-ヒドロキシエチル
ホモピペラジノ基、7-ヒドロキシエチルホモピペラジノ基、2-ヒドロキシエ
チルー 4-メチルホモピペラジノ基、7-ヒドロキシエチルー 4-メチルホモピ
ペラジノ基、2-ヒドロキシエチルー 4-メチル-7-オキソホモピペラジノ
基、3-ヒドロキシエチルー 4-メチル-2-オキソホモピペラジノ基、3-ヒ
ドロキシエチルー 4-メチル-7-オキソホモピペラジノ基、4-ヒドロキシエ
チルー 2-オキソホモピペラジノ基、4-ヒドロキシエチルー 7-オキソホモピ
ペラジノ基、5-ヒドロキシエチルー 4-メチル-2-オキソホモピペラジノ
基、5-ヒドロキシエチルー 4-メチル-7-オキソホモピペラジノ基、6-ヒ
ドロキシエチルー 4-メチル-2-オキソホモピペラジノ基、6-ヒドロキシエ
チルー 4-メチル-7-オキソホモピペラジノ基、7-ヒドロキシエチルー 4-
メチル-2-オキソホモピペラジノ基、2-ヒドロキシエチルー 4-メチル-
3, 7-ジオキソホモピペラジノ基、2-ヒドロキシエチルー 4-メチル-5,
7-ジオキソホモピペラジノ基、7-ヒドロキシエチルー 4-メチル-2, 3-
ジオキソホモピペラジノ基、7-ヒドロキシエチルー 4-メチル-2, 5-ジオ
キソホモピペラジノ基、2-ヒドロキシエチルー 4-シクロプロピル-7-オキ
ソホモピペラジノ基、7-ヒドロキシエチルー 4-シクロプロピル-2-オキソ
ホモピペラジノ基、2-ヒドロキシエチルー 4-シクロプロピル-3, 7-ジオ

キソホモピペラジノ基、2-ヒドロキシエチル-4-シクロプロピル-5, 7-ジオキソホモピペラジノ基、7-ヒドロキシエチル-4-シクロプロピル-2, 3-ジオキソホモピペラジノ基、7-ヒドロキシエチル-4-シクロプロピル-2, 5-ジオキソホモピペラジノ基、2-ヒドロキシエチル-4-イソプロピル-7-オキソホモピペラジノ基、7-ヒドロキシエチル-4-イソプロピル-2-オキソホモピペラジノ基、2-ヒドロキシエチル-4-イソプロピル-3, 7-ジオキソホモピペラジノ基、2-ヒドロキシエチル-4-イソプロピル-5, 7-ジオキソホモピペラジノ基、7-ヒドロキシエチル-4-イソプロピル-2, 3-ジオキソホモピペラジノ基、7-ヒドロキシエチル-4-イソプロピル-2, 5-ジオキソホモピペラジノ基、2-メトキシエチルホモピペラジノ基、4-メトキシエチルホモピペラジノ基、7-メトキシエチルホモピペラジノ基、2-メトキシエチル-4-メチルホモピペラジノ基、7-メトキシエチル-4-メチルホモピペラジノ基、2-メトキシエチル-4-メチル-7-オキソホモピペラジノ基、3-メトキシエチル-4-メチル-2-オキソホモピペラジノ基、3-メトキシエチル-4-メチル-7-オキソホモピペラジノ基、4-メトキシエチル-2-オキソホモピペラジノ基、4-メトキシエチル-7-オキソホモピペラジノ基、5-メトキシエチル-4-メチル-2-オキソホモピペラジノ基、5-メトキシエチル-4-メチル-7-オキソホモピペラジノ基、6-メトキシエチル-4-メチル-2-オキソホモピペラジノ基、6-メトキシエチル-4-メチル-7-オキソホモピペラジノ基、7-メトキシエチル-4-メチル-2-オキソホモピペラジノ基、2-メトキシエチル-4-メチル-3, 7-ジオキソホモピペラジノ基、2-メトキシエチル-4-メチル-5, 7-ジオキソホモピペラジノ基、7-メトキシエチル-4-メチル-2, 3-ジオキソホモピペラジノ基、7-メトキシエチル-4-メチル-2, 5-ジオキソホモピペラジノ基、2-メトキシエチル-4-シクロプロピル-7-オキソホモピペラジノ基、7-メトキシエチル-4-シクロプロピル-2-オキソホモピペラジノ基、2-メト

キシエチル-4-シクロプロピル-3, 7-ジオキソホモピペラジノ基、2-メ
トキシエチル-4-シクロプロピル-5, 7-ジオキソホモピペラジノ基、7-
メトキシエチル-4-シクロプロピル-2, 3-ジオキソホモピペラジノ基、7-
メトキシエチル-4-シクロプロピル-2, 5-ジオキソホモピペラジノ基、
2-メトキシエチル-4-イソプロピル-7-オキソホモピペラジノ基、7-メ
トキシエチル-4-イソプロピル-2-オキソホモピペラジノ基、2-メトキシ
エチル-4-イソプロピル-3, 7-ジオキソホモピペラジノ基、2-メトキシ
エチル-4-イソプロピル-5, 7-ジオキソホモピペラジノ基、7-メトキシ
エチル-4-イソプロピル-2, 3-ジオキソホモピペラジノ基、7-メトキシ
エチル-4-イソプロピル-2, 5-ジオキソホモピペラジノ基、2-カルバモ
イルホモピペラジノ基、4-カルバモイルホモピペラジノ基、7-カルバモイル
ホモピペラジノ基、2-カルバモイル-4-メチルホモピペラジノ基、7-カル
バモイル-4-メチルホモピペラジノ基、2-カルバモイル-4-メチル-7-
オキソホモピペラジノ基、3-カルバモイル-4-メチル-2-オキソホモピペ
ラジノ基、3-カルバモイル-4-メチル-7-オキソホモピペラジノ基、4-
カルバモイル-2-オキソホモピペラジノ基、4-カルバモイル-7-オキソホ
モピペラジノ基、5-カルバモイル-4-メチル-2-オキソホモピペラジノ
基、5-カルバモイル-4-メチル-7-オキソホモピペラジノ基、6-カルバ
モイル-4-メチル-2-オキソホモピペラジノ基、6-カルバモイル-4-メ
チル-7-オキソホモピペラジノ基、7-カルバモイル-4-メチル-2-オキ
ソホモピペラジノ基、2-カルバモイル-4-メチル-3, 7-ジオキソホモピ
ペラジノ基、2-カルバモイル-4-メチル-5, 7-ジオキソホモピペラジノ
基、7-カルバモイル-4-メチル-2, 3-ジオキソホモピペラジノ基、7-
カルバモイル-4-メチル-2, 5-ジオキソホモピペラジノ基、2-カルバモ
イル-4-シクロプロピル-7-オキソホモピペラジノ基、7-カルバモイル-
4-シクロプロピル-2-オキソホモピペラジノ基、2-カルバモイル-4-シ

クロプロピル-3, 7-ジオキソホモピペラジノ基、2-カルバモイル-4-シクロプロピル-5, 7-ジオキソホモピペラジノ基、7-カルバモイル-4-シクロプロピル-2, 3-ジオキソホモピペラジノ基、7-カルバモイル-4-シクロプロピル-2, 5-ジオキソホモピペラジノ基、2-カルバモイル-4-イソプロピル-7-オキソホモピペラジノ基、7-カルバモイル-4-イソプロピル-2-オキソホモピペラジノ基、2-カルバモイル-4-イソプロピル-3, 7-ジオキソホモピペラジノ基、2-カルバモイル-4-イソプロピル-5, 7-ジオキソホモピペラジノ基、7-カルバモイル-4-イソプロピル-2, 3-ジオキソホモピペラジノ基、7-カルバモイル-4-イソプロピル-2, 5-ジオキソホモピペラジノ基、2-メチルカルバモイルホモピペラジノ基、4-メチルカルバモイルホモピペラジノ基、7-メチルカルバモイルホモピペラジノ基、2-メチルカルバモイル-4-メチルホモピペラジノ基、7-メチルカルバモイル-4-メチルホモピペラジノ基、2-メチルカルバモイル-4-メチル-7-オキソホモピペラジノ基、3-メチルカルバモイル-4-メチル-2-オキソホモピペラジノ基、3-メチルカルバモイル-4-メチル-7-オキソホモピペラジノ基、4-メチルカルバモイル-2-オキソホモピペラジノ基、4-メチルカルバモイル-7-オキソホモピペラジノ基、5-メチルカルバモイル-4-メチル-2-オキソホモピペラジノ基、5-メチルカルバモイル-4-メチル-7-オキソホモピペラジノ基、6-メチルカルバモイル-4-メチル-2-オキソホモピペラジノ基、6-メチルカルバモイル-4-メチル-7-オキソホモピペラジノ基、7-メチルカルバモイル-4-メチル-2-オキソホモピペラジノ基、2-メチルカルバモイル-4-メチル-3, 7-ジオキソホモピペラジノ基、2-メチルカルバモイル-4-メチル-5, 7-ジオキソホモピペラジノ基、7-メチルカルバモイル-4-メチル-2, 3-ジオキソホモピペラジノ基、7-メチルカルバモイル-4-メチル-2, 5-ジオキソホモピペラジノ基、2-メチルカルバモイル-4-シクロプロピル-7-オキソホモピペラジノ基、7-メチル

ルカルバモイルー4-シクロプロピル-2-オキソホモピペラジノ基、2-メチルカルバモイルー4-シクロプロピル-3, 7-ジオキソホモピペラジノ基、2-メチルカルバモイルー4-シクロプロピル-5, 7-ジオキソホモピペラジノ基、7-メチルカルバモイルー4-シクロプロピル-2, 3-ジオキソホモピペラジノ基、7-メチルカルバモイルー4-シクロプロピル-2, 5-ジオキソホモピペラジノ基、2-メチルカルバモイルー4-イソプロピル-7-オキソホモピペラジノ基、7-メチルカルバモイルー4-イソプロピル-2-オキソホモピペラジノ基、2-メチルカルバモイルー4-イソプロピル-3, 7-ジオキソホモピペラジノ基、2-メチルカルバモイルー4-イソプロピル-5, 7-ジオキソホモピペラジノ基、7-メチルカルバモイルー4-イソプロピル-2, 3-ジオキソホモピペラジノ基、7-メチルカルバモイルー4-イソプロピル-2, 5-ジオキソホモピペラジノ基、2-ジメチルカルバモイルホモピペラジノ基、4-ジメチルカルバモイルホモピペラジノ基、7-ジメチルカルバモイルホモピペラジノ基、2-ジメチルカルバモイルー4-メチルホモピペラジノ基、7-ジメチルカルバモイルー4-メチルホモピペラジノ基、2-ジメチルカルバモイルー4-メチル-7-オキソホモピペラジノ基、3-ジメチルカルバモイルー4-メチル-2-オキソホモピペラジノ基、3-ジメチルカルバモイルー4-メチル-7-オキソホモピペラジノ基、4-ジメチルカルバモイル-2-オキソホモピペラジノ基、4-ジメチルカルバモイル-7-オキソホモピペラジノ基、5-ジメチルカルバモイルー4-メチル-2-オキソホモピペラジノ基、5-ジメチルカルバモイルー4-メチル-7-オキソホモピペラジノ基、6-ジメチルカルバモイルー4-メチル-2-オキソホモピペラジノ基、6-ジメチルカルバモイルー4-メチル-7-オキソホモピペラジノ基、7-ジメチルカルバモイルー4-メチル-2-オキソホモピペラジノ基、2-ジメチルカルバモイルー4-メチル-3, 7-ジオキソホモピペラジノ基、2-ジメチルカルバモイルー4-メチル-5, 7-ジオキソホモピペラジノ基、7-ジメチルカルバモイルー4-メチル-

2, 3-ジオキソホモピペラジノ基、7-ジメチルカルバモイル-4-メチル-
 2, 5-ジオキソホモピペラジノ基、2-ジメチルカルバモイル-4-シクロプ
 ロピル-7-オキソホモピペラジノ基、7-ジメチルカルバモイル-4-シクロ
 プロピル-2-オキソホモピペラジノ基、2-ジメチルカルバモイル-4-シク
 ロプロピル-3, 7-ジオキソホモピペラジノ基、2-ジメチルカルバモイル-
 4-シクロプロピル-5, 7-ジオキソホモピペラジノ基、7-ジメチルカルバ
 モイル-4-シクロプロピル-2, 3-ジオキソホモピペラジノ基、7-ジメチ
 ルカルバモイル-4-シクロプロピル-2, 5-ジオキソホモピペラジノ基、2
 -ジメチルカルバモイル-4-イソプロピル-7-オキソホモピペラジノ基、7
 -ジメチルカルバモイル-4-イソプロピル-2-オキソホモピペラジノ基、2
 -ジメチルカルバモイル-4-イソプロピル-3, 7-ジオキソホモピペラジノ
 基、2-ジメチルカルバモイル-4-イソプロピル-5, 7-ジオキソホモピペ
 ラジノ基、7-ジメチルカルバモイル-4-イソプロピル-2, 3-ジオキソホ
 モピペラジノ基、7-ジメチルカルバモイル-4-イソプロピル-2, 5-ジオ
 キソホモピペラジノ基、2-カルボキシホモピペラジノ基、7-カルボキシホ
 モピペラジノ基、2-カルボキシ-4-メチルホモピペラジノ基、7-カルボキシ
 -4-メチルホモピペラジノ基、2-カルボキシ-4-メチル-7-オキソホモ
 ピペラジノ基、7-カルボキシ-4-メチル-2-オキソホモピペラジノ基、2
 -カルボキシ-4-メチル-3, 7-ジオキソホモピペラジノ基、7-カルボキ
 シ-4-メチル-2, 3-ジオキソホモピペラジノ基、7-カルボキシ-4-メ
 チル-2, 5-ジオキソホモピペラジノ基、2-カルボキシ-4-メチル-7-
 オキソホモピペラジノ基、7-カルボキシ-4-メチル-2-オキソホモピペラ
 ジノ基、2-メトキシカルボニルホモピペラジノ基、7-メトキシカルボニルホ
 モピペラジノ基、2-メトキシカルボニル-4-メチルホモピペラジノ基、7-
 メトキシカルボニル-4-メチルホモピペラジノ基、2-メトキシカルボニル-
 4-メチル-3, 7-ジオキソホモピペラジノ基、7-メトキシカルボニル-4

ーメチルー 2, 3-ジオキソホモピペラジノ基、7-メトキシカルボニルー 4-
メチルー 2, 5-ジオキソホモピペラジノ基、2-カルボキシメチルホモピペラ
ジノ基、7-カルボキシメチルホモピペラジノ基、2-カルボキシメチルー 4-
メチルホモピペラジノ基、7-カルボキシメチルー 4-メチルホモピペラジノ
基、2-カルボキシメチルー 4-メチルー 7-オキソホモピペラジノ基、7-カル
ボキシメチルー 4-メチルー 2-オキソホモピペラジノ基、2-カルボキシメ
チルー 4-メチルー 3, 7-ジオキソホモピペラジノ基、7-カルボキシメチルー
4-メチルー 2, 3-ジオキソホモピペラジノ基、7-カルボキシメチルー 4-
メチルー 2, 5-ジオキソホモピペラジノ基、2-メトキシカルボニルメチル
ホモピペラジノ基、7-メトキシカルボニルメチルホモピペラジノ基、2-メト
キシカルボニルメチルー 4-メチルホモピペラジノ基、7-メトキシカルボニル
メチルー 4-メチルホモピペラジノ基、2-メトキシカルボキシメチルー 4-メ
チルー 3, 7-ジオキソホモピペラジノ基、7-メトキシカルボキシメチルー 4-
メチルー 2, 3-ジオキソホモピペラジノ基、7-メトキシカルボキシメチルー
4-メチルー 2, 5-ジオキソホモピペラジノ基、2-エトキシカルボニルメ
チルホモピペラジノ基、7-エトキシカルボニルメチルホモピペラジノ基、2-
エトキシカルボニルメチルー 4-メチルホモピペラジノ基、7-エトキシカルボ
ニルメチルー 4-メチルホモピペラジノ基、2-カルバモイルメチルホモピペラ
ジノ基、7-カルバモイルメチルホモピペラジノ基、2-エトキシカルボキシメ
チルー 4-メチルー 3, 7-ジオキソホモピペラジノ基、7-エトキシカルボキ
シメチルー 4-メチルー 2, 3-ジオキソホモピペラジノ基、7-エトキシカル
ボキシメチルー 4-メチルー 2, 5-ジオキソホモピペラジノ基、2-カルバモ
イルメチルー 4-メチルホモピペラジノ基、7-カルバモイルメチルー 4-メチ
ルホモピペラジノ基、2-カルバモイルメチルー 4-メチルー 7-オキソホモピ
ペラジノ基、3-カルバモイルメチルー 4-メチルー 2-オキソホモピペラジノ
基、3-カルバモイルメチルー 4-メチルー 7-オキソホモピペラジノ基、4-

カルバモイルメチルー 2-オキソホモピペラジノ基、4-カルバモイルメチルー 4-メチルー 7-オキソホモピペラジノ基、5-カルバモイルメチルー 2-オキソホモピペラジノ基、5-カルバモイルメチルー 4-メチルー 7-オキソホモピペラジノ基、6-カルバモイルメチルー 4-メチルー 2-オキソホモピペラジノ基、6-カルバモイルメチルー 4-メチルー 7-オキソホモピペラジノ基、7-カルバモイルメチルー 4-メチルホモピペラジノ基、2-カルバモイルメチルー 4-メチルー 3, 7-ジオキソホモピペラジノ基、2-カルバモイルメチルー 4-メチルー 5, 7-ジオキソホモピペラジノ基、7-カルバモイルメチルー 4-メチルー 2, 3-ジオキソホモピペラジノ基、7-カルバモイルメチルー 4-メチルー 2, 5-ジオキソホモピペラジノ基、2-メチルカルバモイルメチルホモピペラジノ基、7-メチルカルバモイルホモピペラジノ基、2-メチルカルバモイルメチルー 4-メチルホモピペラジノ基、7-メチルカルバモイル-4-メチルホモピペラジノ基、2-メチルカルバモイルメチルー 4-メチルー 7-オキソホモピペラジノ基、4-メチルカルバモイルメチルー 2-オキソホモピペラジノ基、4-メチルカルバモイルメチルー 4-メチルー 7-オキソホモピペラジノ基、7-メチルカルバモイルメチルー 4-メチルホモピペラジノ基、2-メチルカルバモイルメチルー 4-メチルー 3, 7-ジオキソホモピペラジノ基、2-メチルカルバモイルメチルー 4-メチルー 5, 7-ジオキソホモピペラジノ基、7-メチルカルバモイルメチルー 4-メチルー 2, 3-ジオキソホモピペラジノ基、7-メチルカルバモイルメチルー 4-メチルー 2, 5-ジオキソホモピペラジノ基、2-ジメチルカルバモイルメチルホモピペラジノ基、7-ジメチルカルバモイルメチルホモピペラジノ基、2-ジメチルカルバモイルメチルー 4-メチルホモピペラジノ基、7-ジメチルカルバモイルメチルー 4-メチルホモピペラジノ基、2-ジメチルカルバモイルメチルー 4-メチルー 7-オキソホモピペラジノ基、4-ジメチルカルバモイルメチルー 2-オキソホモピペラジノ基、4-ジメチルカルバモイルメチルー 4-メチルー 7-オキソホモピペラジノ基、7-

ジメチルカルバモイルメチル-4-メチルホモピペラジノ基、2-ジメチルカルバモイルメチル-4-メチル-3, 7-ジオキソホモピペラジノ基、2-ジメチルカルバモイルメチル-4-メチル-5, 7-ジオキソホモピペラジノ基、7-ジメチルカルバモイルメチル-4-メチル-2, 3-ジオキソホモピペラジノ基、7-ジメチルカルバモイルメチル-4-メチル-2, 5-ジオキソホモピペラジノ基、2-アミノメチルホモピペラジノ基、7-アミノメチルホモピペラジノ基、2-アミノメチル-4-メチルホモピペラジノ基、7-アミノメチル-4-メチルホモピペラジノ基、2-アミノメチル-4-メチル-7-オキソホモピペラジノ基、3-アミノメチル-4-メチル-2-オキソホモピペラジノ基、3-アミノメチル-4-メチル-7-オキソホモピペラジノ基、5-アミノメチル-4-メチル-2-オキソホモピペラジノ基、5-アミノメチル-4-メチル-7-オキソホモピペラジノ基、6-アミノメチル-4-メチル-2-オキソホモピペラジノ基、6-アミノメチル-4-メチル-7-オキソホモピペラジノ基、7-アミノメチル-4-メチルホモピペラジノ基、2-アミノメチル-4-メチル-3, 7-ジオキソホモピペラジノ基、2-アミノメチル-4-メチル-5, 7-ジオキソホモピペラジノ基、7-アミノメチル-4-メチル-2, 3-ジオキソホモピペラジノ基、7-アミノメチル-4-メチル-2, 5-ジオキソホモピペラジノ基、2-メチルアミノメチルホモピペラジノ基、7-メチルアミノメチルホモピペラジノ基、2-メチルアミノメチル-4-メチルホモピペラジノ基、7-メチルアミノメチル-4-メチルホモピペラジノ基、2-メチルアミノメチル-4-メチル-7-オキソホモピペラジノ基、7-メチルアミノメチル-4-メチルホモピペラジノ基、2-メチルアミノメチル-4-メチル-3, 7-ジオキソホモピペラジノ基、2-メチルアミノメチル-4-メチル-5, 7-ジオキソホモピペラジノ基、7-メチルアミノメチル-4-メチル-2, 3-ジオキソホモピペラジノ基、7-メチルアミノメチル-4-メチル-2, 5-ジオキソホモピペラジノ基、2-ジメチルアミノメチルホモピペラジノ基、7-ジメチル

ルアミノメチルホモピペラジノ基、2-ジメチルアミノメチル-4-メチルホモピペラジノ基、7-ジメチルアミノメチル-4-メチルホモピペラジノ基、2-ジメチルアミノメチル-4-メチル-7-オキソホモピペラジノ基、7-ジメチルアミノメチル-4-メチルホモピペラジノ基、2-ジメチルアミノメチル-4-メチル-3, 7-ジオキソホモピペラジノ基、2-ジメチルアミノメチル-4-メチル-5, 7-ジオキソホモピペラジノ基、7-ジメチルアミノメチル-4-メチル-2, 3-ジオキソホモピペラジノ基、7-ジメチルアミノメチル-4-メチル-2, 5-ジオキソホモピペラジノ基、2-アミノエチルホモピペラジノ基、7-アミノエチルホモピペラジノ基、2-アミノエチル-4-メチルホモピペラジノ基、7-アミノエチル-4-メチルホモピペラジノ基、2-アミノエチル-4-メチル-7-オキソホモピペラジノ基、7-アミノエチル-4-メチルホモピペラジノ基、2-アミノエチル-4-メチル-3, 7-ジオキソホモピペラジノ基、2-アミノエチル-4-メチル-5, 7-ジオキソホモピペラジノ基、7-アミノエチル-4-メチル-2, 3-ジオキソホモピペラジノ基、7-アミノエチル-4-メチル-2, 5-ジオキソホモピペラジノ基、2-メチルアミノエチルホモピペラジノ基、7-メチルアミノエチルホモピペラジノ基、2-メチルアミノエチル-4-メチルホモピペラジノ基、7-メチルアミノエチル-4-メチルホモピペラジノ基、2-メチルアミノエチル-4-メチル-7-オキソホモピペラジノ基、7-メチルアミノエチル-4-メチルホモピペラジノ基、2-メチルアミノエチル-4-メチル-3, 7-ジオキソホモピペラジノ基、2-メチルアミノエチル-4-メチル-5, 7-ジオキソホモピペラジノ基、7-メチルアミノエチル-4-メチル-2, 3-ジオキソホモピペラジノ基、7-メチルアミノエチル-4-メチル-2, 5-ジオキソホモピペラジノ基、2-ジメチルアミノエチルホモピペラジノ基、7-ジメチルアミノエチルホモピペラジノ基、2-ジメチルアミノエチル-4-メチルホモピペラジノ基、7-ジメチルアミノエチル-4-メチルホモピペラジノ基、2-ジメチルアミノエチル-4-メ

チル-7-オキソホモピペラジノ基、7-ジメチルアミノエチル-4-メチルホモピペラジノ基、2-ジメチルアミノエチル-4-メチル-3, 7-ジオキソホモピペラジノ基、2-ジメチルアミノエチル-4-メチル-5, 7-ジオキソホモピペラジノ基、7-ジメチルアミノエチル-4-メチル-2', 3-ジオキソホモピペラジノ基、7-ジメチルアミノエチル-4-メチル-2, 5-ジオキソホモピペラジノ基、6-ヒドロキシ-4-メチルホモピペラジノ基、6-ヒドロキシ-4-メチル-2-オキソピペラジノ基、6-ヒドロキシ-4-メチル-7-オキソピペラジノ基、6-メトキシキシ-4-メチルホモピペラジノ基、6-メトキシキシ-4-メチル-2-オキソピペラジノ基、6-メトキシキシ-4-メチル-7-オキソピペラジノ基、4-アセチルホモピペラジノ基、4-アセチル-2-オキソホモピペラジノ基、4-アセチル-7-オキソホモピペラジノ基、2-(2-フルオロエチル)-4-メチルホモピペラジノ基、2-(2-フルオロエチル)-4-メチル-7-オキソホモピペラジノ基、7-(2-フルオロエチル)-4-メチルホモピペラジノ基、7-(2-フルオロエチル)-4-メチル-2-オキソホモピペラジノ基、4-メチルスルホニルホモピペラジノ基、4-メチルスルホニル-2-オキソホモピペラジノ基、4-メチルスルホニル-7-オキソホモピペラジノ基、2-(2-メチルスルホニルエチル)-4-メチルホモピペラジノ基、2-(2-メチルスルホニルエチル)-4-メチル-7-オキソホモピペラジノ基、7-(2-メチルスルホニルエチル)-4-メチルホモピペラジノ基、2-[2-(アミノスルホニル)エチル]-4-メチルホモピペラジノ基、2-[2-(アミノスルホニル)エチル]-4-メチル-7-オキソホモピペラジノ基、7-[2-(アミノスルホニル)エチル]-4-メチルホモピペラジノ基、アゼパン-1-イル基、2-オキソアゼパン-1-イル基、7, 7-ジメチル-2-オキソアゼパン-1-イル基、7-シクロプロパンスピロ-2-オキソアゼパン-1-イル基、7-ヒドロキシメチル-2-オキソアゼパン-1-イル基、7-ヒドロキシエチル-2-オキソアゼパン-1-イル基、7-

カルバモイルー2-オキソアゼパンー1-イル基、7-カルバモイルメチルー2-オキソアゼパンー1-イル基、7-メチルカルバモイルー2-オキソアゼパンー1-イル基、7-メチルカルバモイルメチルー2-オキソアゼパンー1-イル基、7-ジメチルカルバモイルー2-オキソアゼパンー1-イル基、7-ジメチルカルバモイルメチルー2-オキソアゼパンー1-イル基、7-カルボキシー2-オキソアゼパンー1-イル基、7-カルボキシメチルー2-オキソアゼパンー1-イル基、7-アミノメチルー2-オキソアゼパンー1-イル基、7-アミノエチルー2-オキソアゼパンー1-イル基、3-ヒドロキシー7-オキソアゼパンー1-イル基、3-メトキシー7-オキソアゼパンー1-イル基、2-(2-メチルスルホニルエチル)-7-オキソアゼパンー1-イル基、2-[2-(アミノスルホニル)エチル]-7-オキソアゼパンー1-イル基、1,4-オキサゼパンー4-イル基、3-オキソ-1,4-オキサゼパンー4-イル基、5-オキソ-1,4-オキサゼパンー4-イル基、3-メチルー1,4-オキサゼパンー4-イル基、5-メチルー1,4-オキサゼパンー4-イル基、3-メチルー5-オキソ-1,4-オキサゼパンー4-イル基、5-メチルー3-オキソ-1,4-オキサゼパンー4-イル基、3-シクロプロパンスピロー1,4-オキサゼパンー4-イル基、5-シクロプロパンスピロー1,4-オキサゼパンー4-イル基、3-シクロプロパンスピロー5-オキソ-1,4-オキサゼパンー4-イル基、5-シクロプロパンスピロー3-オキソ-1,4-オキサゼパンー4-イル基、3,3-ジメチルー1,4-オキサゼパンー4-イル基、5,5-ジメチルー1,4-オキサゼパンー4-イル基、3,3-ジメチルー5-オキソ-1,4-オキサゼパンー4-イル基、5,5-ジメチルー3-オキソ-1,4-オキサゼパンー4-イル基、3-ヒドロキシメチルー1,4-オキサゼパンー4-イル基、5-ヒドロキシメチルー1,4-オキサゼパンー4-イル基、3-ヒドロキシメチルー5-オキソ-1,4-オキサゼパンー4-イル基、5-ヒドロキシメチルー3-オキソ-1,4-オキサゼパンー4-イル基、3-メトキシメ

チルー 1, 4-オキサゼパン-4-イル基、5-メトキシメチルー 1, 4-オキサゼパン-4-イル基、3-メトキシメチルー 5-オキソ-1, 4-オキサゼパン-4-イル基、5-メトキシメチルー 3-オキソ-1, 4-オキサゼパン-4-イル基、3-ヒドロキシエチルー 1, 4-オキサゼパン-4-イル基、5-ヒドロキシエチルー 1, 4-オキサゼパン-4-イル基、3-ヒドロキシエチルー 5-オキソ-1, 4-オキサゼパン-4-イル基、5-ヒドロキシエチルー 3-オキソ-1, 4-オキサゼパン-4-イル基、3-メトキシメチルー 1, 4-オキサゼパン-4-イル基、5-メトキシメチルー 1, 4-オキサゼパン-4-イル基、3-メトキシエチルー 5-オキソ-1, 4-オキサゼパン-4-イル基、5-メトキシエチルー 3-オキソ-1, 4-オキサゼパン-4-イル基、3-カルバモイル-1, 4-オキサゼパン-4-イル基、5-カルバモイル-1, 4-オキサゼパン-4-イル基、3-カルバモイル-5-オキソ-1, 4-オキサゼパン-4-イル基、5-カルバモイル-3-オキソ-1, 4-オキサゼパン-4-イル基、3-メチルカルバモイル-1, 4-オキサゼパン-4-イル基、5-メチルカルバモイル-1, 4-オキサゼパン-4-イル基、3-メチルカルバモイル-5-オキソ-1, 4-オキサゼパン-4-イル基、5-メチルカルバモイル-3-オキソ-1, 4-オキサゼパン-4-イル基、3-ジメチルカルバモイル-1, 4-オキサゼパン-4-イル基、5-ジメチルカルバモイル-1, 4-オキサゼパン-4-イル基、3-ジメチルカルバモイル-5-オキソ-1, 4-オキサゼパン-4-イル基、5-ジメチルカルバモイル-3-オキソ-1, 4-オキサゼパン-4-イル基、3-カルバモイルメチルー 1, 4-オキサゼパン-4-イル基、4-カルバモイル-1, 4-オキサゼパン-4-イル基、5-カルバモイルメチルー 1, 4-オキサゼパン-4-イル基、3-カルバモイルメチルー 5-オキソ-1, 4-オキサゼパン-4-イル基、5-カルバモイルメチルー 3-オキソ-1, 4-オキサゼパン-4-イル基、3-メチルカルバモイルメチルー 1, 4-オキサゼパン-4-イル基、4-メチルカルバモイルメチルー 1,

4-オキサゼパン-4-イル基、5-メチルカルバモイルメチル-1, 4-オキサゼパン-4-イル基、3-メチルカルバモイルメチル-5-オキソ-1, 4-オキサゼパン-4-イル基、5-メチルカルバモイルメチル-3-オキソ-1, 4-オキサゼパン-4-イル基、3-ジメチルカルバモイルメチル-1, 4-オキサゼパン-4-イル基、4-ジメチルカルバモイルメチル-1, 4-オキサゼパン-4-イル基、5-ジメチルカルバモイルメチル-1, 4-オキサゼパン-4-イル基、3-ジメチルカルバモイルメチル-5-オキソ-1, 4-オキサゼパン-4-イル基、5-ジメチルカルバモイルメチル-3-オキソ-1, 4-オキサゼパン-4-イル基、3-カルボキシ-1, 4-オキサゼパン-4-イル基、5-カルボキシ-1, 4-オキサゼパン-4-イル基、3-カルボキシ-5-オキソ-1, 4-オキサゼパン-4-イル基、5-カルボキシ-3-オキソ-1, 4-オキサゼパン-4-イル基、3-メトキシカルボニル-1, 4-オキサゼパン-4-イル基、5-メトキシカルボニル-1, 4-オキサゼパン-4-イル基、3-メトキシカルボニル-5-オキソ-1, 4-オキサゼパン-4-イル基、5-メトキシカルボニル-3-オキソ-1, 4-オキサゼパン-4-イル基、3-エトキシカルボニル-1, 4-オキサゼパン-4-イル基、5-エトキシカルボニル-1, 4-オキサゼパン-4-イル基、3-エトキシカルボニル-5-オキソ-1, 4-オキサゼパン-4-イル基、5-エトキシカルボニル-3-オキソ-1, 4-オキサゼパン-4-イル基、3-カルボキシメチル-1, 4-オキサゼパン-4-イル基、5-カルボキシメチル-1, 4-オキサゼパン-4-イル基、3-カルボキシメチル-5-オキソ-1, 4-オキサゼパン-4-イル基、5-カルボキシメチル-3-オキソ-1, 4-オキサゼパン-4-イル基、3-アミノメチル-1, 4-オキサゼパン-4-イル基、5-アミノメチル-1, 4-オキサゼパン-4-イル基、3-アミノメチル-5-オキソ-1, 4-オキサゼパン-4-イル基、5-アミノメチル-3-オキソ-1, 4-オキサゼパン-4-イル基、3-メチルアミノメチル-1, 4-オキサゼパン-4-イル

ル基、5-メチルアミノメチル-1, 4-オキサゼパン-4-イル基、3-メチルアミノメチル-5-オキソ-1, 4-オキサゼパン-4-イル基、5-メチルアミノメチル-3-オキソ-1, 4-オキサゼパン-4-イル基、3-ジメチルアミノメチル-1, 4-オキサゼパン-4-イル基、5-ジメチルアミノメチル-1, 4-オキサゼパン-4-イル基、3-ジメチルアミノメチル-5-オキソ-1, 4-オキサゼパン-4-イル基、5-ジメチルアミノメチル-3-オキソ-1, 4-オキサゼパン-4-イル基、3-アミノエチル-1, 4-オキサゼパン-4-イル基、5-アミノエチル-1, 4-オキサゼパン-4-イル基、3-アミノエチル-5-オキソ-1, 4-オキサゼパン-4-イル基、5-アミノエチル-3-オキソ-1, 4-オキサゼパン-4-イル基、3-メチルアミノエチル-1, 4-オキサゼパン-4-イル基、5-メチルアミノエチル-1, 4-オキサゼパン-4-イル基、3-メチルアミノエチル-5-オキソ-1, 4-オキサゼパン-4-イル基、5-メチルアミノエチル-3-オキソ-1, 4-オキサゼパン-4-イル基、3-ジメチルアミノエチル-1, 4-オキサゼパン-4-イル基、5-ジメチルアミノエチル-1, 4-オキサゼパン-4-イル基、3-ジメチルアミノエチル-5-オキソ-1, 4-オキサゼパン-4-イル基、5-ジメチルアミノエチル-3-オキソ-1, 4-オキサゼパン-4-イル基、6-ヒドロキシ-1, 4-オキサゼパン-4-イル基、6-ヒドロキシ-3-オキソ-1, 4-オキサゼパン-4-イル基、6-ヒドロキシ-5-オキソ-1, 4-オキサゼパン-4-イル基、6-メトキシ-1, 4-オキサゼパン-4-イル基、6-メトキシ-3-オキソ-1, 4-オキサゼパン-4-イル基、6-メトキシ-5-オキソ-1, 4-オキサゼパン-4-イル基、6-アセチル-1, 4-オキサゼパン-4-イル基、6-アセチル-3-オキソ-1, 4-オキサゼパン-4-イル基、6-アセチル-5-オキソ-1, 4-オキサゼパン-4-イル基、3-(2-フルオロエチル)-1, 4-オキサゼパン-4-イル基、3-(2-フルオロエチル)-5-オキソ-1, 4-オキサゼパン-4-イル基、5

ー (2-フルオロエチル) - 3-オキソー1, 4-オキサゼパン-4-イル基、
3- (2-メチルスルホニルエチル) - 1, 4-オキサゼパン-4-イル基、3-
ー (2-メチルスルホニルエチル) - 5-オキソー1, 4-オキサゼパン-4-
イル基、5- (2-メチルスルホニルエチル) - 3-オキソー1, 4-オキサゼ
パン-4-イル基、3- [2- (アミノスルホニル) エチル] - 1, 4-オキサ
ゼパン-4-イル基、3- [2- (アミノスルホニル) エチル] - 5-オキソー
1, 4-オキサゼパン-4-イル基、5- [2- (アミノスルホニル) エチル]
ー 3-オキソー1, 4-オキサゼパン-4-イル基、1, 4-チアゼパン-4-
イル基、3-オキソー1, 4-チアゼパン-4-イル基、5-オキソー1, 4-
チアゼパン-4-イル基、3-トリオキソー1, 4-チアゼパン-4-イル基、
1, 1, 5-トリオキソー1, 4-チアゼパン-4-イル基、3-オキソー5-
メチル-1, 4-チアゼパン-4-イル基、5-オキソー3-メチル-1, 4-
チアゼパン-4-イル基、3-オキソー5, 5-ジメチル-1, 4-チアゼパン
ー 4-イル基、5-オキソー3, 3-ジメチル-1, 4-チアゼパン-4-イル
基、5-シクロプロピルスピロ-3-オキソー1, 4-チアゼパン-4-イル
基、3-シクロプロピルスピロ-5-オキソー1, 4-チアゼパン-4-イル
基、5-ヒドロキシメチル-3-オキソー1, 4-チアゼパン-4-イル基、3-
ーヒドロキシメチル-5-オキソー1, 4-チアゼパン-4-イル基、5-ヒド
ロキシエチル-3-オキソー1, 4-チアゼパン-4-イル基、3-ヒドロキシ
エチル-5-オキソー1, 4-チアゼパン-4-イル基、5-カルバモイル-3-
ーオキソー1, 4-チアゼパン-4-イル基、3-カルバモイル-5-オキソー
1, 4-チアゼパン-4-イル基、5-メチルカルバモイル-3-オキソー1,
4-チアゼパン-4-イル基、3-メチルカルバモイル-5-オキソー1, 4-
チアゼパン-4-イル基、5-ジメチルカルバモイル-3-オキソー1, 4-チ
アゼパン-4-イル基、3-ジメチルカルバモイル-5-オキソー1, 4-チア
ゼパン-4-イル基、5-カルバモイルメチル-3-オキソー1, 4-チアゼパ

ン-4-イル基、3-カルバモイルメチル-5-オキソ-1, 4-チアゼパン-4-イル基、5-カルボキシ-3-オキソ-1, 4-チアゼパン-4-イル基、3-カルボキシ-5-オキソ-1, 4-チアゼパン-4-イル基、5-カルボキシメチル-3-オキソ-1, 4-チアゼパン-4-イル基、3-カルボキシメチル-5-オキソ-1, 4-チアゼパン-4-イル基、5-アミノメチル-3-オキソ-1, 4-チアゼパン-4-イル基、3-アミノメチル-5-オキソ-1, 4-チアゼパン-4-イル基、5-アミノエチル-3-オキソ-1, 4-チアゼパン-4-イル基、3-アミノエチル-5-オキソ-1, 4-チアゼパン-4-イル基、6-ヒドロキシ-1, 4-チアゼパン-4-イル基、6-ヒドロキシ-3-オキソ-1, 4-チアゼパン-4-イル基、6-ヒドロキシ-5-オキソ-1, 4-チアゼパン-4-イル基、6-メトキシ-1, 4-チアゼパン-4-イル基、6-メトキシ-3-オキソ-1, 4-チアゼパン-4-イル基、6-メトキシ-5-オキソ-1, 4-チアゼパン-4-イル基、6-アセチル-1, 4-チアゼパン-4-イル基、6-アセチル-3-オキソ-1, 4-チアゼパン-4-イル基、6-アセチル-5-オキソ-1, 4-チアゼパン-4-イル基、3-(2-フルオロエチル)-1, 4-チアゼパン-4-イル基、3-(2-フルオロエチル)-5-オキソ-1, 4-チアゼパン-4-イル基、5-(2-フルオロエチル)-3-オキソ-1, 4-チアゼパン-4-イル基、3-(2-メチルスルホニルエチル)-1, 4-チアゼパン-4-イル基、3-(2-メチルスルホニルエチル)-5-オキソ-1, 4-チアゼパン-4-イル基、5-(2-メチルスルホニルエチル)-3-オキソ-1, 4-チアゼパン-4-イル基、3-[2-(アミノスルホニル)エチル]-1, 4-チアゼパン-4-イル基、3-[2-(アミノスルホニル)エチル]-5-オキソ-1, 4-チアゼパン-4-イル基、5-[2-(アミノスルホニル)エチル]-3-オキソ-1, 4-チアゼパン-4-イル基、1, 2, 6-チアジアゼパン-2-イル基、1, 1-ジオキソ-6-メチル-1, 2, 6-チアジアゼパン-2-イル基、1, 1-ジオキ

ソー 6-メチル-5-オキソ-1, 2, 6-チアジアゼパン-2-イル基、3-
 ヒドロキシメチル-1, 1-ジオキソ-6-メチル-1, 2, 6-チアジアゼパ
 ン-2-イル基、3-カルバモイル-1, 1-ジオキソ-6-メチル-1, 2,
 6-チアジアゼパン-2-イル基、3-ヒドロキシメチル-1, 1-ジオキソ-
 6-メチル-5-オキソ-1, 2, 6-チアジアゼパン-2-イル基、3-カル
 バモイル-1, 1-ジオキソ-6-メチル-5-オキソ-1, 2, 6-チアジア
 ゼパン-2-イル基、6-アセチル-1, 1-ジオキソ-1, 2, 6-チアジア
 ゼパン-2-イル基、6-メチルスルホニル-1, 1-ジオキソ-1, 2, 6-
 チアジアゼパン-2-イル基、3-(2-メチルスルホニルエチル)-1, 1-
 ジオキソ-1, 2, 6-チアジアゼパン-2-イル基、3-[2-(アミノメチ
 ルスルホニル)エチル]-1, 1-ジオキソ-1, 2, 6-チアジアゼパン-2
 -イル基、1, 1-ジオキソ-1, 2, 5-チアジアゼパン-2-イル基、1,
 1-ジオキソ-5-メチル-1, 2, 5-チアジアゼパン-2-イル基、1,
 1, 4-トリオキソ-5-メチル-1, 2, 5-チアジアゼパン-2-イル基、
 1, 1, 6-トリオキソ-5-メチル-1, 2, 5-チアジアゼパン-2-イル
 基、1, 1-ジオキソ-3, 5-ジメチル-1, 2, 5-チアジアゼパン-2-
 イル基、1, 1, 4-トリオキソ-3, 5-ジメチル-1, 2, 5-チアジアゼ
 パン-2-イル基、1, 1, 6-トリオキソ-3, 5-ジメチル-1, 2, 5-
 チアジアゼパン-2-イル基、3, 3, 5-トリメチル-1, 1-ジオキソ-
 1, 2, 5-チアジアゼパン-2-イル基、3-ヒドロキシメチル-5-メチル
 -1, 1-ジオキソ-1, 2, 5-チアジアゼパン-2-イル基、3-ヒドロキ
 シメチル-5-メチル-1, 1, 4-トリオキソ-1, 2, 5-チアジアゼパン
 -2-イル基、3-ヒドロキシメチル-5-メチル-1, 1, 6-トリオキソ-
 1, 2, 5-チアジアゼパン-2-イル基、3-メトキシメチル-5-メチル-
 1, 1-ジオキソ-1, 2, 5-チアジアゼパン-2-イル基、3-メトキシメ
 チル-5-メチル-1, 1, 4-トリオキソ-1, 2, 5-チアジアゼパン-2

ーイル基、3-メトキシメチル-5-メチル-1, 1, 6-トリオキソ-1, 2, 5-チアジアゼパン-2-イル基、3-ヒドロキシエチル-5-メチル-1, 1-ジオキソ-1, 2, 5-チアジアゼパン-2-イル基、3-ヒドロキシエチル-5-メチル-1, 1, 4-トリオキソ-1, 2, 5-チアジアゼパン-2-イル基、3-ヒドロキシエチル-5-メチル-1, 1, 6-トリオキソ-1, 2, 5-チアジアゼパン-2-イル基、3-メトキシエチル-5-メチル-1, 1-ジオキソ-1, 2, 5-チアジアゼパン-2-イル基、3-メトキシエチル-5-メチル-1, 1, 4-トリオキソ-1, 2, 5-チアジアゼパン-2-イル基、3-メトキシエチル-5-メチル-1, 1, 6-トリオキソ-1, 2, 5-チアジアゼパン-2-イル基、3-カルバモイル-5-メチル-1, 1-ジオキソ-1, 2, 5-チアジアゼパン-2-イル基、3-カルバモイル-5-メチル-1, 1, 4-トリオキソ-1, 2, 5-チアジアゼパン-2-イル基、3-カルバモイル-5-メチル-1, 1, 6-トリオキソ-1, 2, 5-チアジアゼパン-2-イル基、3-メチルカルバモイル-5-メチル-1, 1-ジオキソ-1, 2, 5-チアジアゼパン-2-イル基、3-メチルカルバモイル-5-メチル-1, 1, 4-トリオキソ-1, 2, 5-チアジアゼパン-2-イル基、3-メチルカルバモイル-5-メチル-1, 1, 6-トリオキソ-1, 2, 5-チアジアゼパン-2-イル基、3-ジメチルカルバモイル-5-メチル-1, 1-ジオキソ-1, 2, 5-チアジアゼパン-2-イル基、3-ジメチルカルバモイル-5-メチル-1, 1, 4-トリオキソ-1, 2, 5-チアジアゼパン-2-イル基、3-ジメチルカルバモイル-5-メチル-1, 1, 6-トリオキソ-1, 2, 5-チアジアゼパン-2-イル基、3-カルボキシ-5-メチル-1, 1-ジオキソ-1, 2, 5-チアジアゼパン-2-イル基、3-カルボキシ-5-メチル-1, 1, 4-トリオキソ-1, 2, 5-チアジアゼパン-2-イル基、3-カルボキシ-5-メチル-1, 1, 6-トリオキソ-1, 2, 5-チアジアゼパン-2-イル基、3-カルボキシメチル-5-メチル-1, 1-ジ

オキソ-1, 2, 5-チアジアゼパン-2-イル基、3-カルボキシメチル-5-メチル-1, 1, 4-トリオキソ-1, 2, 5-チアジアゼパン-2-イル基、3-カルボキシメチル-5-メチル-1, 1, 6-トリオキソ-1, 2, 5-チアジアゼパン-2-イル基、3-メトキシカルボニルメチル-5-メチル-1, 1-ジオキソ-1, 2, 5-チアジアゼパン-2-イル基、3-エトキシカルボニルメチル-5-メチル-1, 1-ジオキソ-1, 2, 5-チアジアゼパン-2-イル基、3-カルバモイルメチル-5-メチル-1, 1-ジオキソ-1, 2, 5-チアジアゼパン-2-イル基、3-カルバモイルメチル-5-メチル-1, 1, 4-トリオキソ-1, 2, 5-チアジアゼパン-2-イル基、3-カルバモイルメチル-5-メチル-1, 1, 6-トリオキソ-1, 2, 5-チアジアゼパン-2-イル基、3-メチルカルバモイルメチル-5-メチル-1, 1-ジオキソ-1, 2, 5-チアジアゼパン-2-イル基、3-メチルカルバモイルメチル-5-メチル-1, 1, 4-トリオキソ-1, 2, 5-チアジアゼパン-2-イル基、3-メチルカルバモイルメチル-5-メチル-1, 1, 6-トリオキソ-1, 2, 5-チアジアゼパン-2-イル基、3-ジメチルカルバモイルメチル-5-メチル-1, 1-ジオキソ-1, 2, 5-チアジアゼパン-2-イル基、3-ジメチルカルバモイルメチル-5-メチル-1, 1, 4-トリオキソ-1, 2, 5-チアジアゼパン-2-イル基、3-ジメチルカルバモイルメチル-5-メチル-1, 1, 6-トリオキソ-1, 2, 5-チアジアゼパン-2-イル基、3-アミノメチル-5-メチル-1, 1-ジオキソ-1, 2, 5-チアジアゼパン-2-イル基、3-アミノメチル-5-メチル-1, 1, 4-トリオキソ-1, 2, 5-チアジアゼパン-2-イル基、3-アミノメチル-5-メチル-1, 1, 6-トリオキソ-1, 2, 5-チアジアゼパン-2-イル基、3-アミノメチル-5-メチル-1, 1-ジオキソ-1, 2, 5-チアジアゼパン-2-イル基、3-アミノエチル-5-メチル-1, 1-ジオキソ-1, 2, 5-チアジアゼパン-2-イル基、5-アセチル-1, 1-ジオキソ-1, 2, 5-チア

ジアゼパン-2-イル基、5-メチルスルホニル-1, 1-ジオキソ-1, 2, 5-チアジアゼパン-2-イル基、3-(2-メチルスルホニルエチル)-1, 1-ジオキソ-1, 2, 5-チアジアゼパン-2-イル基、3-[2-(アミノメチルスルホニル)エチル]-1, 1-ジオキソ-1, 2, 5-チアジアゼパン-2-イル基、-1, 4, 5-オキサチアゼパン-5-イル基、4, 4-ジオキソ-1, 4, 5-オキサチアゼパン-5-イル基、6-メチル-4, 4-ジオキソ-1, 4, 5-オキサチアゼパン-5-イル基、6-シクロプロパンスピロ-4, 4-ジオキソ-1, 4, 5-オキサチアゼパン-5-イル基、6, 6-ジメチル-4, 4-ジオキソ-1, 4, 5-オキサチアゼパン-5-イル基、6-ヒドロキシメチル-4, 4-ジオキソ-1, 4, 5-オキサチアゼパン-5-イル基、6-ヒドロキシエチル-4, 4-ジオキソ-1, 4, 5-オキサチアゼパン-5-イル基、6-メトキシメチル-4, 4-ジオキソ-1, 4, 5-オキサチアゼパン-5-イル基、6-メトキシエチル-4, 4-ジオキソ-1, 4, 5-オキサチアゼパン-5-イル基、6-カルバモイル-4, 4-ジオキソ-1, 4, 5-オキサチアゼパン-5-イル基、6-メチルカルバモイル-4, 4-ジオキソ-1, 4, 5-オキサチアゼパン-5-イル基、6-ジメチルカルバモイル-4, 4-ジオキソ-1, 4, 5-オキサチアゼパン-5-イル基、6-カルバモイルメチル-4, 4-ジオキソ-1, 4, 5-オキサチアゼパン-5-イル基、6-メチルカルバモイルメチル-4, 4-ジオキソ-1, 4, 5-オキサチアゼパン-5-イル基、6-カルボキシ-4, 4-ジオキソ-1, 4, 5-オキサチアゼパン-5-イル基、6-メトキシカルボニル-4, 4-ジオキソ-1, 4, 5-オキサチアゼパン-5-イル基、6-エトキシカルボニル-4, 4-ジオキソ-1, 4, 5-オキサチアゼパン-5-イル基、6-カルボキシメチル-4, 4-ジオキソ-1, 4, 5-オキサチアゼパン-5-イル基、6-アミノメチル-4, 4-ジオキソ-1, 4, 5-オキサチアゼパン-5

ーイル基、6-アミノエチル-4, 4-ジオキソ-1, 4, 5-オキサチアゼパン-5-イル基、6-(2-メチルスルホニルエチル)-1, 1-ジオキソ-1, 4, 5-チアジアゼパン-5-イル基、6-[2-(アミノメチルスルホニル)エチル]-1, 1-ジオキソ-1, 4, 5-チアジアゼパン-5-イル基、1, 1-ジオキソ-1, 2-チアゼパン-2-イル基、3-メチル-1, 1-ジオキソ-1, 2-チアゼパン-2-イル基、3-シクロプロパンスピロ-1, 1-ジオキソ-1, 2-チアゼパン-2-イル基、3, 3-ジメチル-1, 1-ジオキソ-1, 2-チアゼパン-2-イル基、3-ヒドロキシメチル-1, 1-ジオキソ-1, 2-チアゼパン-2-イル基、3-ヒドロキシエチル-1, 1-ジオキソ-1, 2-チアゼパン-2-イル基、3-メトキシメチル-1, 1-ジオキソ-1, 2-チアゼパン-2-イル基、3-メトキシエチル-1, 1-ジオキソ-1, 2-チアゼパン-2-イル基、3-カルバモイル-1, 1-ジオキソ-1, 2-チアゼパン-2-イル基、3-メチルカルバモイル-1, 1-ジオキソ-1, 2-チアゼパン-2-イル基、3-ジメチルカルバモイル-1, 1-ジオキソ-1, 2-チアゼパン-2-イル基、3-カルバモイルメチル-1, 1-ジオキソ-1, 2-チアゼパン-2-イル基、3-メチルカルバモイル-1, 1-ジオキソ-1, 2-チアゼパン-2-イル基、3-ジメチルカルバモイルメチル-1, 1-ジオキソ-1, 2-チアゼパン-2-イル基、3-カルボキシ-1, 1-ジオキソ-1, 2-チアゼパン-2-イル基、3-メトキシカルボニル-1, 1-ジオキソ-1, 2-チアゼパン-2-イル基、3-エトキシカルボニル-1, 1-ジオキソ-1, 2-チアゼパン-2-イル基、3-アミノメチル-1, 1-ジオキソ-1, 2-チアゼパン-2-イル基、3-アミノエチル-1, 1-ジオキソ-1, 2-チアゼパン-2-イル基、3-(2-メチルスルホニルエチル)-1, 1-ジオキソ-1, 2-チアゼパン-2-イル基、3-[2-(アミノスルホニル)エチル]-1, 1-ジオキソ-1, 2-チアゼパン-2-イル基等を挙げることができる。

これらの基の中で、好ましいものは下記の通りである。

すなわち、4-tert-ブトキシカルボニルメチルホモピペラジノ基、4-カルボキシメチルホモピペラジノ基、2-オキソホモピペラジノ基、7-オキソホモピペラジノ基、2-オキソ-4-メチルホモピペラジノ基、7-オキソ-4-メチルホモピペラジノ基、7-オキソ-4-tert-ブチルオキシカルボニルホモピペラジノ基、2-オキソ-4-tert-ブチルオキシカルボニルホモピペラジノ基、7-オキソ-4-ベンジルオキシカルボニルホモピペラジノ基、2-オキソ-4-ベンジルオキシカルボニルホモピペラジノ基、2, 3-ジオキソ-4-メチルホモピペラジノ基、3, 7-ジオキソ-4-メチルホモピペラジノ基、2, 5-ジオキソ-4-メチルホモピペラジノ基、2-シクロプロパンスピロ-4-メチル-7-オキソホモピペラジノ基、2-シクロプロパンスピロ-4-メチル-3, 7-ジオキソホモピペラジノ基、7-シクロプロパンスピロ-4-メチル-2-オキソホモピペラジノ基、7-シクロプロパンスピロ-4-メチル-2, 3-ジオキソホモピペラジノ基、7-シクロプロパンスピロ-4-メチル-2, 5-ジオキソホモピペラジノ基、2, 4-ジメチル-7-オキソホモピペラジノ基、2, 4-ジメチル-3, 7-ジオキソホモピペラジノ基、3, 4, 5-トリメチル-2-オキソホモピペラジノ基、3, 4, 5-トリメチル-7-オキソホモピペラジノ基、2-ヒドロキシメチル-4-メチル-7-オキソホモピペラジノ基、7-ヒドロキシメチル-4-メチル-2-オキソホモピペラジノ基、2-ヒドロキシメチル-4-メチル-3, 7-ジオキソホモピペラジノ基、7-ヒドロキシメチル-4-メチル-2, 3-ジオキソホモピペラジノ基、7-ヒドロキシメチル-4-メチル-2, 5-ジオキソホモピペラジノ基、2-ヒドロキシエチル-4-メチル-7-オキソホモピペラジノ基、7-ヒドロキシエチル-4-メチル-2-オキソホモピペラジノ基、2-ヒドロキシエチル-4-メチル-3, 7-ジオキソホモピペラジノ基、7-ヒドロキシエチル-4-メチル-2, 3-ジオキソホモピペラジノ基、7-ヒドロキシエチル-4-メチル-2, 5-

ジオキソホモピペラジノ基、2-カルバモイル-4-メチル-7-オキソホモピ
 ペラジノ基、7-カルバモイル-4-メチル-2-オキソホモピペラジノ基、2-
 カルバモイル-4-メチル-3, 7-ジオキソホモピペラジノ基、7-カルバ
 モイル-4-メチル-2, 3-ジオキソホモピペラジノ基、7-カルバモイル-
 4-メチル-2, 5-ジオキソホモピペラジノ基、2-メチルカルバモイル-4-
 メチル-7-オキソホモピペラジノ基、7-メチルカルバモイル-4-メチル-
 2-オキソホモピペラジノ基、2-メチルカルバモイル-4-メチル-3, 7-
 ジオキソホモピペラジノ基、7-メチルカルバモイル-4-メチル-2, 3-
 ジオキソホモピペラジノ基、7-メチルカルバモイル-4-メチル-2, 5-ジ
 オキソホモピペラジノ基、2-ジメチルカルバモイル-4-メチル-7-オキソ
 ホモピペラジノ基、7-ジメチルカルバモイル-4-メチル-2-オキソホモピ
 ペラジノ基、2-ジメチルカルバモイル-4-メチル-3, 7-ジオキソホモピ
 ペラジノ基、7-ジメチルカルバモイル-4-メチル-2, 3-ジオキソホモピ
 ペラジノ基、7-ジメチルカルバモイル-4-メチル-2, 5-ジオキソホモピ
 ペラジノ基、2-オキソアゼパン-1-イル基、7, 7-ジメチル-2-オキソ
 アゼパン-1-イル基、7-シクロプロパンスピロ-2-オキソアゼパン-1-
 イル基、7-ヒドロキシメチル-2-オキソアゼパン-1-イル基、7-ヒドロ
 キシエチル-2-オキソアゼパン-1-イル基、7-カルバモイル-2-オキソ
 アゼパン-1-イル基、7-メチルカルバモイル-2-オキソアゼパン-1-イ
 ル基、7-ジメチルカルバモイル-2-オキソアゼパン-1-イル基、3-オキ
 ソ-1, 4-オキサゼパン-4-イル基、5-オキソ-1, 4-オキサゼパン-4-
 イル基、3-メチル-5-オキソ-1, 4-オキサゼパン-4-イル基、5-
 メチル-3-オキソ-1, 4-オキサゼパン-4-イル基、3-シクロプロパン
 スピロ-5-オキソ-1, 4-オキサゼパン-4-イル基、5-シクロプロパン
 スピロ-3-オキソ-1, 4-オキサゼパン-4-イル基、3, 3-ジメチル-
 5-オキソ-1, 4-オキサゼパン-4-イル基、5, 5-ジメチル-3-オキ

ソー 1, 4-オキサゼパン-4-イル基、3-ヒドロキシメチル-5-オキソー 1, 4-オキサゼパン-4-イル基、5-ヒドロキシメチル-3-オキソー 1, 4-オキサゼパン-4-イル基、3-メトキシメチル-5-オキソー 1, 4-オキサゼパン-4-イル基、5-メトキシメチル-3-オキソー 1, 4-オキサゼパン-4-イル基、3-ヒドロキシエチル-5-オキソー 1, 4-オキサゼパン-4-イル基、5-ヒドロキシエチル-3-オキソー 1, 4-オキサゼパン-4-イル基、3-カルバモイル-5-オキソー 1, 4-オキサゼパン-4-イル基、5-カルバモイル-3-オキソー 1, 4-オキサゼパン-4-イル基、3-メチルカルバモイル-5-オキソー 1, 4-オキサゼパン-4-イル基、5-メチルカルバモイル-3-オキソー 1, 4-オキサゼパン-4-イル基、3-ジメチルカルバモイル-5-オキソー 1, 4-オキサゼパン-4-イル基、5-ジメチルカルバモイル-3-オキソー 1, 4-オキサゼパン-4-イル基、3-オキソー 1, 4-チアゼパン-4-イル基、5-オキソー 1, 4-チアゼパン-4-イル基、3-オキソー 5, 5-ジメチル-1, 4-チアゼパン-4-イル基、5-オキソー 3, 3-ジメチル-1, 4-チアゼパン-4-イル基、5-シクロプロピルスピロ-3-オキソー 1, 4-チアゼパン-4-イル基、3-シクロプロピルスピロ-5-オキソー 1, 4-チアゼパン-4-イル基、5-ヒドロキシメチル-3-オキソー 1, 4-チアゼパン-4-イル基、3-ヒドロキシメチル-5-オキソー 1, 4-チアゼパン-4-イル基、5-カルバモイル-3-オキソー 1, 4-チアゼパン-4-イル基、3-カルバモイル-5-オキソー 1, 4-チアゼパン-4-イル基、1, 2, 6-チアジアゼパン-2-イル基、1, 1-ジオキソー 6-メチル-1, 2, 6-チアジアゼパン-2-イル基、1, 1-ジオキソー 6-メチル-5-オキソー 1, 2, 6-チアジアゼパン-2-イル基、3-ヒドロキシメチル-1, 1-ジオキソー 6-メチル-1, 2, 6-チアジアゼパン-2-イル基、3-カルバモイル-1, 1-ジオキソー 6-メチル-1, 2, 6-チアジアゼパン-2-イル基、3-ヒドロキシメチル-1, 1-ジオキ

ソー6-メチル-5-オキソ-1, 2, 6-チアジアゼパン-2-イル基、3-
 カルバモイル-1, 1-ジオキソ-6-メチル-5-オキソ-1, 2, 6-チア
 ジアゼパン-2-イル基、1, 1-ジオキソ-5-メチル-1, 2, 5-チアジ
 アゼパン-2-イル基、1, 1, 4-トリオキソ-5-メチル-1, 2, 5-チ
 アジアゼパン-2-イル基、1, 1, 6-トリオキソ-5-メチル-1, 2, 5
 -チアジアゼパン-2-イル基、3, 3, 5-トリメチル-1, 1-ジオキソ-
 1, 2, 5-チアジアゼパン-2-イル基、3-ヒドロキシメチル-5-メチル
 -1, 1-ジオキソ-1, 2, 5-チアジアゼパン-2-イル基、3-ヒドロキ
 シエチル-5-メチル-1, 1-ジオキソ-1, 2, 5-チアジアゼパン-2-
 イル基、3-カルバモイル-5-メチル-1, 1-ジオキソ-1, 2, 5-チア
 ジアゼパン-2-イル基、3-メチルカルバモイル-5-メチル-1, 1-ジオ
 キソ-1, 2, 5-チアジアゼパン-2-イル基、3-ジメチルカルバモイル-
 5-メチル-1, 1-ジオキソ-1, 2, 5-チアジアゼパン-2-イル基、3
 -カルボキシ-5-メチル-1, 1-ジオキソ-1, 2, 5-チアジアゼパン-
 2-イル基、4, 4-ジオキソ-1, 4, 5-オキサチアゼパン-5-イル基、
 6-メチル-4, 4-ジオキソ-1, 4, 5-オキサチアゼパン-5-イル基、
 6-シクロプロパンスピロ-4, 4-ジオキソ-1, 4, 5-オキサチアゼパン
 -5-イル基、6, 6-ジメチル-4, 4-ジオキソ-1, 4, 5-オキサチア
 ゼパン-5-イル基、6-ヒドロキシメチル-4, 4-ジオキソ-1, 4, 5-
 オキサチアゼパン-5-イル基、6-ヒドロキシエチル-4, 4-ジオキソ-
 1, 4, 5-オキサチアゼパン-5-イル基、6-カルバモイル-4, 4-ジオ
 キソ-1, 4, 5-オキサチアゼパン-5-イル基、6-メチルカルバモイル-
 4, 4-ジオキソ-1, 4, 5-オキサチアゼパン-5-イル基、6-ジメチル
 カルバモイル-4, 4-ジオキソ-1, 4, 5-オキサチアゼパン-5-イル
 基、1, 1-ジオキソ-1, 2-チアゼパン-2-イル基、3-メチル-1, 1-
 ジオキソ-1, 2-チアゼパン-2-イル基、3-シクロプロパンスピロ-

1, 1-ジオキソ-1, 2-チアゼパン-2-イル基、3, 3-ジメチル-1, 1-ジオキソ-1, 2-チアゼパン-2-イル基、3-ヒドロキシメチル-1, 1-ジオキソ-1, 2-チアゼパン-2-イル基、3-ヒドロキシエチル-1, 1-ジオキソ-1, 2-チアゼパン-2-イル基、3-カルバモイル-1, 1-ジオキソ-1, 2-チアゼパン-2-イル基、3-メチルカルバモイル-1, 1-ジオキソ-1, 2-チアゼパン-2-イル基、3-ジメチルカルバモイル-1, 1-ジオキソ-1, 2-チアゼパン-2-イル基が好ましい。

これらの基の中で、4-tert-ブトキシカルボニルメチルホモピペラジノ基、4-カルボキシメチルホモピペラジノ基、2-オキソ-4-メチルホモピペラジノ基、7-オキソ-4-メチルホモピペラジノ基、7-オキソ-4-tert-ブチルオキシカルボニルホモピペラジノ基、2-オキソ-4-tert-ブチルオキシカルボニルホモピペラジノ基、7-オキソ-4-ベンジルオキシカルボニルホモピペラジノ基、2-オキソ-4-ベンジルオキシカルボニルホモピペラジノ基、2, 3-ジオキソ-4-メチルホモピペラジノ基、3, 7-ジオキソ-4-メチルホモピペラジノ基、2, 5-ジオキソ-4-メチルホモピペラジノ基、2-ヒドロキシメチル-4-メチル-7-オキソホモピペラジノ基、7-ヒドロキシメチル-4-メチル-2-オキソホモピペラジノ基、2-ヒドロキシメチル-4-メチル-3, 7-オキソホモピペラジノ基、7-ヒドロキシメチル-4-メチル-2, 3-ジオキソホモピペラジノ基、7-ヒドロキシメチル-4-メチル-2, 5-ジオキソホモピペラジノ基、2-カルバモイル-4-メチル-7-オキソホモピペラジノ基、7-カルバモイル-4-メチル-2-オキソホモピペラジノ基、2-カルバモイル-4-メチル-3, 7-オキソホモピペラジノ基、7-カルバモイル-4-メチル-2, 3-ジオキソホモピペラジノ基、7-カルバモイル-4-メチル-2, 5-ジオキソホモピペラジノ基、2-オキソアゼパン-1-イル基、3-オキソ-1, 4-オキサゼパン-4-イル基、5-オキソ-1, 4-オキサゼパン-4-イル基、3-ヒドロキシメチル-5-オキソ-1,

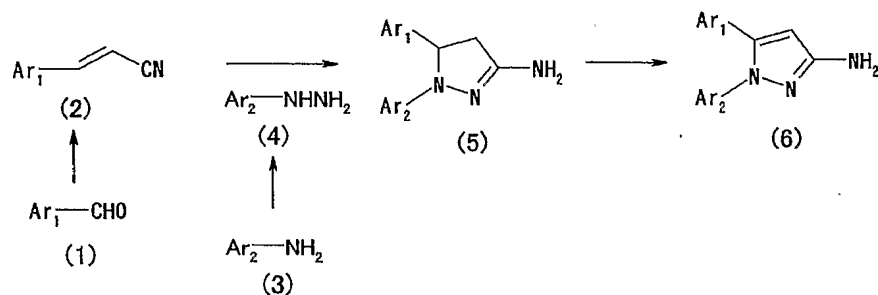
4-オキサゼパン-4-イル基、5-ヒドロキシメチル-3-オキソ-1, 4-オキサゼパン-4-イル基、3-カルバモイル-5-オキソ-1, 4-オキサゼパン-4-イル基、5-カルバモイル-3-オキソ-1, 4-オキサゼパン-4-イル基、1, 1-ジオキソ-6-メチル-1, 2, 6-チアジアゼパン-2-イル基、1, 1-ジオキソ-6-メチル-5-オキソ-1, 2, 6-チアジアゼパン-2-イル基、1, 1-ジオキソ-5-メチル-1, 2, 5-チアジアゼパン-2-イル基、1, 1, 4-トリオキソ-5-メチル-1, 2, 5-チアジアゼパン-2-イル基、1, 1, 6-トリオキソ-5-メチル-1, 2, 5-チアジアゼパン-2-イル基、3-ヒドロキシメチル-1, 1-ジオキソ-5-メチル-1, 2, 5-チアジアゼパン-2-イル基、3-カルバモイル-1, 1-ジオキソ-5-メチル-1, 2, 5-チアジアゼパン-2-イル基、4, 4-ジオキソ-1, 4, 5-オキサチアゼパン-5-イル基、6-ヒドロキシメチル-4, 4-ジオキソ-1, 4, 5-オキサチアゼパン-5-イル基、6-カルバモイル-4, 4-ジオキソ-1, 4, 5-オキサチアゼパン-5-イル基、1, 1-ジオキソ-1, 2-チアゼパン-2-イル基がより好ましい。

本発明の化合物(I)は、そのすべてが塩を形成するとは限らないが、カルボキシル基、アミノ基等を有する場合、 Ar_1 もしくは Ar_2 がピリジン環等の場合には、塩を形成することができる。更にその塩は溶媒和物を形成する場合もある。ここでいう塩とは、塩酸、臭化水素酸、硫酸、硝酸等の無機酸の他に、メタンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸、フマル酸、トリフルオロ酢酸等の有機酸の塩を挙げることができ、またナトリウム、カリウム、カルシウム等のアルカリ金属又はアルカリ土類金属のイオンとの塩も挙げられる。

以下に、本発明の化合物(I)の代表的な製造方法について述べる。

まず、化合物(I)の製造中間体の製造方法について述べる。

ピラゾール型中間体：本発明の化合物(I)がピラゾール誘導体である場合には、例えば下記の方法により製造されるピラゾール型中間体(6)を用いる。



(式中、 Ar_1 及び Ar_2 は、前記と同じものを示す。)

アルゴン気流下に $-20 \sim 20^\circ\text{C}$ で水素化ナトリウムをテトラヒドロフラン等の適当な溶媒に懸濁し、シアノメチルホスホン酸ジエチルを滴下後、化合物(1)を添加して攪拌することにより、化合物(2)を得ることができる。

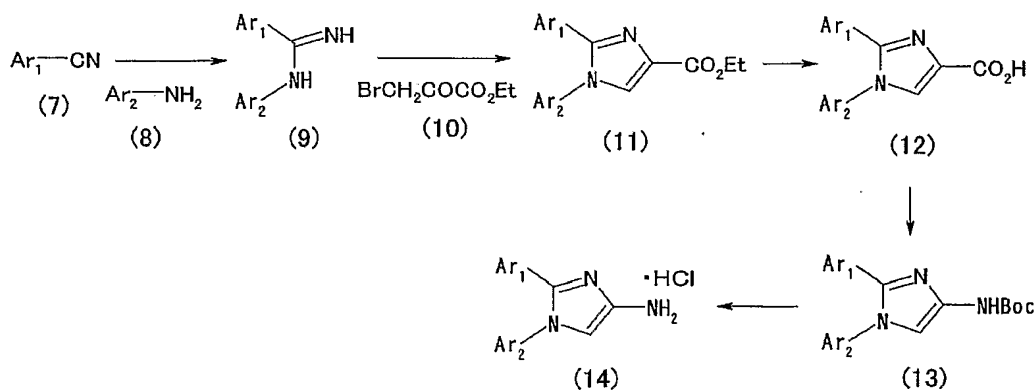
また、化合物(2)は、シアノメチルホスホン酸ジエチルをテトラヒドロフラン等の適当な溶媒に溶解し、アルゴン気流下に $-20 \sim 20^\circ\text{C}$ で水素化ナトリウムで処理後、化合物(1)を添加して攪拌することによっても製造できる。

次いで、化合物(2)をエタノール又はメタノールに溶解し、室温でヒドラジン誘導体(4)又はその塩を添加した後、適当量のナトリウムメトキシドを加えて加熱還流することにより化合物(5)を製造できる。

ピラゾール型中間体(6)は、化合物(5)を塩化メチレン等の適当な溶媒に溶解し、二酸化マンガンを処理することにより製造できる。反応温度は、 $0^\circ\text{C} \sim 50^\circ\text{C}$ が好ましい。

上記のピラゾール環形成反応に用いるヒドラジン誘導体(4)又はその塩は、芳香族アミン(3)を濃塩酸に溶解し、氷冷下に亜硝酸ナトリウムを加えてジアゾ体に変換した後、塩化スズ(II)で処理することにより製造できる。反応温度は、 $-10 \sim 20^\circ\text{C}$ が好ましい。

イミダゾール型中間体：本発明の化合物(I)がイミダゾール誘導体である場合には、例えば下記の方法により製造されるイミダゾール型中間体(14)を用いる。



(式中、Bocは、tert-ブトキシカルボニル基 ($\text{Me}_3\text{COCOC—}$) を表し、 Ar_1 及び Ar_2 は、前記と同じものを示す。)

化合物 (8) をテトラヒドロフラン等の不活性溶媒に溶解し、アルゴン又は窒素気流下に $-20 \sim 40^\circ\text{C}$ でナトリウムビス (トリメチルシリル) アミドで処理後、化合物 (7) を添加することにより、化合物 (9) を得ることができる。

次いで、化合物 (9) をエタノールに溶解し、室温でプロモピルビン酸エチルと炭酸カリウムを添加し加熱還流後、適当量の酢酸を添加しさらに加熱還流することにより化合物 (11) を製造することができる。

上記のイミダゾール環形成反応においては、酢酸を添加せずに加熱還流してもよく、場合によっては、炭酸カリウムと酢酸を加えなくても、化合物 (11) を得ることができる。

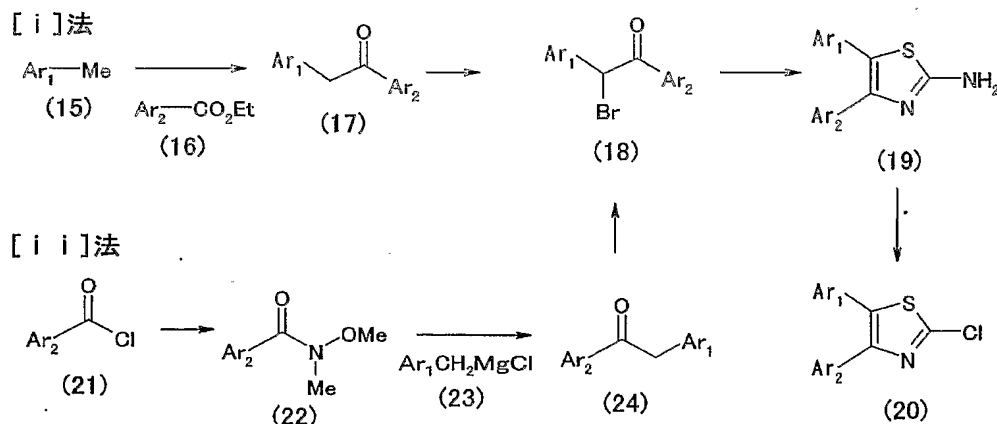
化合物 (11) は、常法により加水分解して化合物 (12) に導くことができる。この加水分解反応は、塩基又はルイス酸の存在下で行うことができる。塩基としては、アルカリ金属 (例えば、リチウム、ナトリウム、カリウム等) の水酸化物が挙げられる。また、ルイス酸としては、例えば三臭化ホウ素が挙げられる。反応温度は、 $-20 \sim 100^\circ\text{C}$ が好ましく、 $-10 \sim 50^\circ\text{C}$ がより好ましい。

次いで、化合物 (12) をtert-ブタノールに溶解し、室温でトリエチルアミンとジフェニルホスホリルアジドを添加後、加熱還流することにより化合物

(13)を製造することができる。また、上記カルボン酸(12)を酸アジドとした後、熱分解してイソシアナートとし、tert-ブタノールと反応させて化合物(13)を製造することもできる。これらの製造方法で用いる条件や試薬等は、有機化学の通常の知識に基づいて適宜選択すればよい。

)は、化合物(13)を、例えば塩酸/酢酸エチル、塩酸/ジオキサン、あるいはトリフルオロ酢酸/塩化メチレン等の酸/溶媒の条件で脱保護することにより製造することができる。反応温度は、 $-50 \sim 50^{\circ}\text{C}$ であり、好ましくは $0^{\circ}\text{C} \sim$ 室温である。なお、上記工程において、アミノ基の保護基として用いるtert-ブトキシカルボニル基は、反応収率、脱保護条件、簡便さ等の面で好ましいが、この保護基に限るものではなく有機化学の通常の知識を活用して適切な保護基を選択することができる。また、イミダゾール型中間体(14)は、脱保護に用いた酸の塩として得られるが、そのまま次の工程に使用可能である。

チアゾール型中間体：本発明の化合物(I)がチアゾール誘導体である場合には、例えば下記の方法により製造されるチアゾール型中間体(20)を用いる。



(式中、 Ar_1 及び Ar_2 は、前記と同じものを示す。)

チアゾールアミン体(19)は、2-ブロモ-1,2-ジ芳香環置換エタノン(18)をエタノール等の適当な溶媒に溶解し、チオウレアを添加し加熱還流することにより製造することができる。

化合物（１８）の製造には、 Ar_1 と Ar_2 の芳香環の組み合わせによって、製造法〔i〕あるいは〔ii〕のいずれかの方法を用いる。

製造法〔i〕において、化合物（１７）は、化合物（１５）をテトラヒドロフラン等の不活性溶媒に溶解し、 $-20\sim 20^{\circ}\text{C}$ でポタシウムビス（トリメチルシリル）アミドで処理後、化合物（１６）を添加して攪拌することにより製造することができる。エタノン体（１７）よりブromoエタノン体（１８）への変換は、エタノン体（１７）を酢酸等の適当な溶媒に溶解し、臭素を添加し攪拌することにより製造することができる。反応温度は、 $0\sim 40^{\circ}\text{C}$ が好ましい。

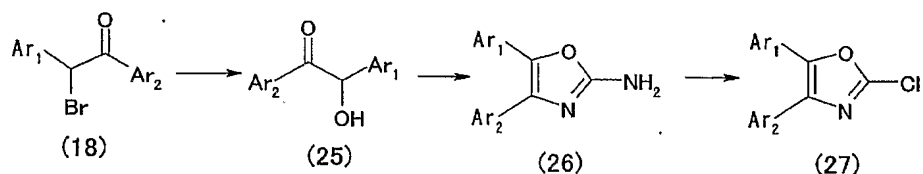
製造法〔ii〕において、ワインレブアミド体（Weinreb amide）（２２）は、酸クロリド（２１）を塩化メチレン等の適当な溶媒に溶解し、トリエチルアミンと N ， O ージメチルヒドロキシアミン塩酸塩を添加し攪拌することにより得ることができる。反応温度は、 $0\sim 50^{\circ}\text{C}$ が好ましい。

次に、化合物（２４）は、ワインレブアミド体（２２）をテトラヒドロフラン等の不活性溶媒に溶解し、グリニャール試薬（２３）を添加し攪拌することにより製造することができる。反応温度は、 $-20\sim 20^{\circ}\text{C}$ が好ましい。

さらに、上記で得られたエタノン体（２４）を酢酸等の適当な溶媒に溶解し、臭素を添加し攪拌することによりブromoエタノン体（１８）を得ることができる。反応温度は、 $0\sim 50^{\circ}\text{C}$ が好ましい。

チアゾール型中間体（２０）は、無水塩化銅（II）をアセトニトリル等の適当な溶媒に懸濁し、 $0\sim 40^{\circ}\text{C}$ で亜硝酸 *tert*-ブチルを添加し攪拌することにより調製した液に、チアゾールアミン体（１９）を添加後、 $20\sim 100^{\circ}\text{C}$ で攪拌することにより得ることができる。

オキサゾール型中間体：本発明の化合物（I）がオキサゾール誘導体である場合には、例えば下記の方法により製造されるオキサゾール型中間体（２７）を用いる。

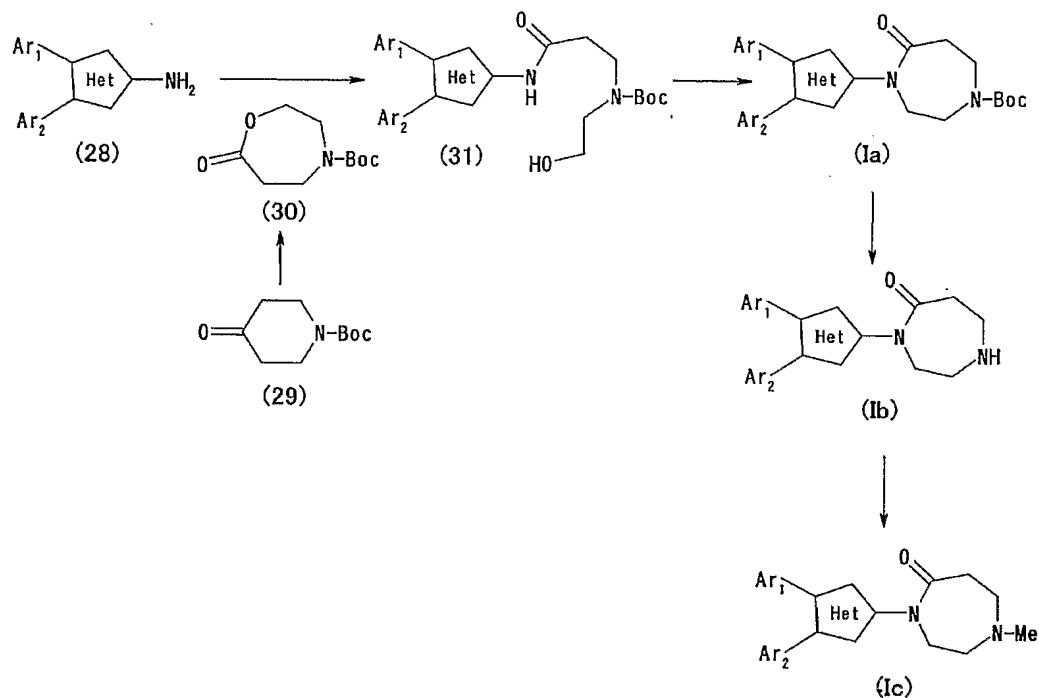


(式中、 Ar_1 及び Ar_2 は、前記と同じものを示す。)

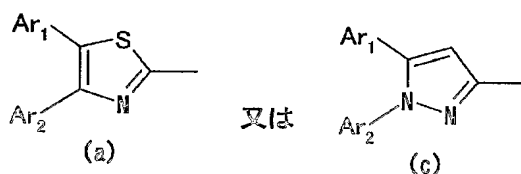
オキサゾールアミン体(26)は、ベンゾイン体(25)をエタノール等の適当な溶媒に溶解し、シアナミドとナトリウムエトキシドを加えて加熱還流することにより製造することができる。ベンゾイン体(25)は、上記で得られたブromoエタノン体(18)をエタノール等の適当な溶媒に溶解し、シュウ酸エチルカリウムを添加して加熱還流することにより製造できる。

オキサゾール型中間体(27)は、無水塩化銅(II)をアセトニトリル等の適当な溶媒中に懸濁し、0～40℃で亜硝酸tert-ブチルを添加して攪拌することにより調製した液に、オキサゾールアミン体(26)を添加後、20～100℃で攪拌することにより得ることができる。

上記の製造法により得たピラゾール型中間体(6)及びチアゾール型中間体(19)は、下記の処理をすることにより、本発明中の化合物(I)に導くことができる。



(式中、一般式 (1) で表される基は、下記式 (a) 又は (c) :



で表される基を示し、Ar₁及びAr₂は、前記のものを示し、Bocは、tert-ブトキシカルボニル基を示す。)

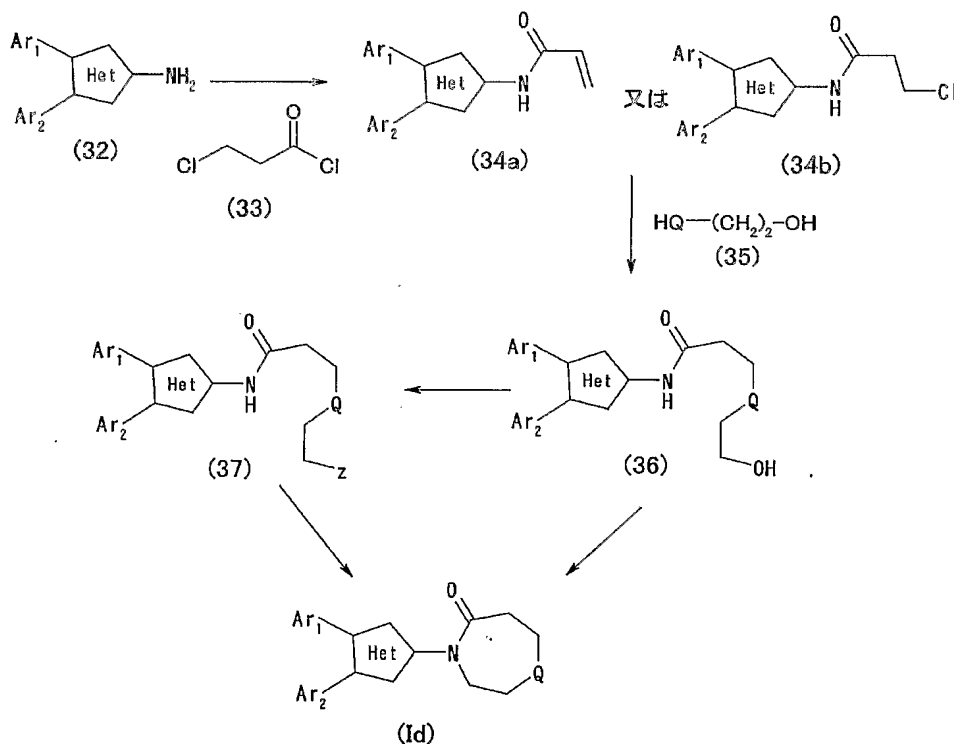
アルコール (31) は、アミン体 (28) を塩化メチレン等の適当な溶媒に溶解し、トリメチルアルミニウムを添加して調製した反応液に、ラクトン (30) を添加し攪拌することにより製造することができる。反応温度は、-10~40℃が好ましい。

アルコール (31) から本発明中の化合物 (Ia) への変換は、アルコール (31) をテトラヒドロフラン等の不活性溶媒に溶解し、トリ-n-ブチルホスフィンとアゾジカルボン酸ジイソプロピルを添加し攪拌することにより達成でき

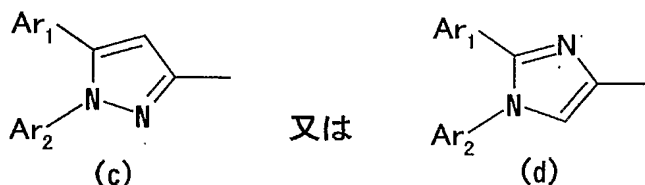
る。反応温度は、0～50℃が好ましい。この反応の試薬として、トリフェニルホスフィンやアゾジカルボン酸ジエチルを用いることもできる。化合物(I a)は、塩酸等の酸で処理することにより、化合物(I b)へ導くことができ、更にはアルキル化することにより化合物(I c)とすることができる。上記の反応における条件、試薬、溶媒等は、有機化学の通常知識に基づいて適宜選択すればよい。

なお、ラクトン(30)は、環状ケトン(29)を塩化メチレン、酢酸等の適当な溶媒中で、過酸化水素、m-クロロ過安息香酸、トリフルオロ過酢酸等の適当な過酸で処理することにより製造できる。反応温度は、-20～50℃が好ましい。ラクトン(30)は、市販の化合物(29)を用いて上記方法で製造可能であり、また参考例に記載の方法に準じて製造できる。

また、上記の製造法により得たピラゾール型中間体(6)及びイミダゾール型中間体(14)は、下記の処理により本発明中の化合物(I d)に導くことができる。



(式中、一般式 (1) で表される基は、下記の一般式 (c) 又は (d) :



を示し、 Ar_1 及び Ar_2 は前記のものを示し、Q は酸素原子、イオウ原子、又は置換基を有することもある低級アルキル基で置換されていてもよい窒素原子を示し、Z は脱離基を示す。)

アミン (32) は、塩化メチレン等の適当な溶媒中で、トリエチルアミンやジイソプロピルアミン等の有機アミン存在下、酸クロリド (33) で処理することでアミド体 (34) に誘導できる。反応温度は、 $-20 \sim 50^\circ\text{C}$ が好ましい。

次に、アミド体 (34) のテトラヒドロフラン等の適当な溶媒に溶解し、化合物 (35) を添加し加熱還流することによりアルコール (36) を製造することができる。アルコール (36) は、アミド体 (34) と化合物 (35) の種類によっては、テトラヒドロフランやアセトニトリル等の溶媒中で、炭酸カリウムとヨウ化ナトリウムを添加して加熱還流することにより、あるいはテトラヒドロフラン等の溶媒中で、水酸化ベンジルトリメチルアンモニウムを添加して加熱還流することでも製造可能である。

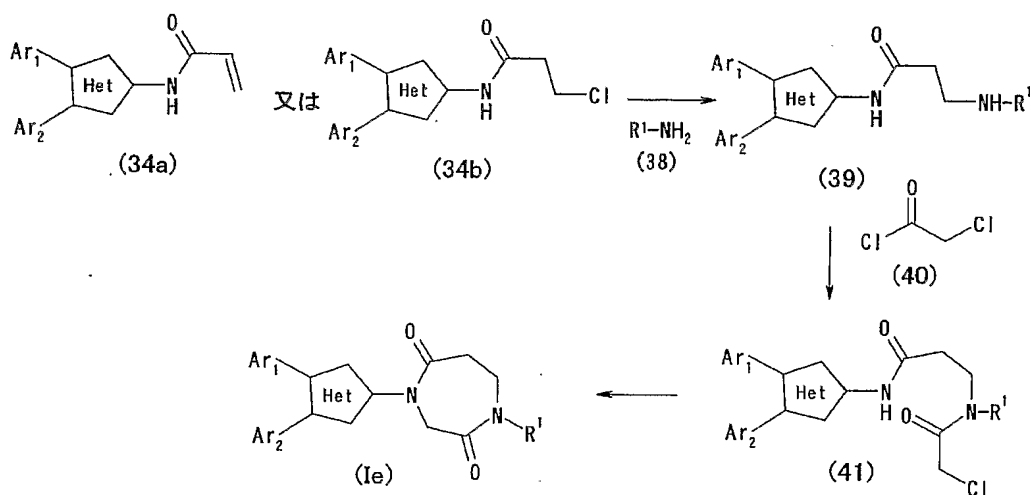
次に、アルコール (36) から本発明中の化合物 (Id) への変換は、アルコール (36) をテトラヒドロフラン等の不活性溶媒に溶解し、トリ- n -ブチルホスフィンとアゾジカルボン酸ジイソプロピルを添加し攪拌することにより製造することができる。反応温度は、 $0 \sim 50^\circ\text{C}$ が好ましい。この反応の試薬として、トリフェニルホスフィンやアゾジカルボン酸ジエチルを用いることもでき、反応条件や試薬、溶媒等は、有機化学の通常の知識に基づいて適宜選択すればよい。

また、アルコール (36) から化合物 (37) への変換は、Z 基がメタンスル

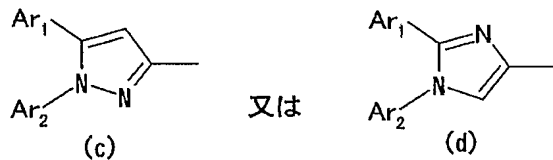
ホニルオキシ基である場合には、ピリジン等の塩基存在下に、 $-50 \sim 50^{\circ}\text{C}$ で塩化メタンスルホニルと反応させて製造することができる。Z基が、p-トルエンスルホニルオキシ基、トリフルオロメタンスルホニルオキシ基等の場合にも、同様な条件で化合物(37)へ変換可能である。Z基がクロロ基、ブロモ基あるいはヨード基等である場合には、チオニルクロリドやチオニルブロミド等を用いてクロロ誘導体(37)、ブロモ誘導体(37)に導き、さらにヨウ化ナトリウムでそれら进行处理することによりヨード誘導体(37)を得ることができる。これらの反応の条件や試薬等は、有機化学の通常知識に基づいて適宜選択すればよい。

化合物(37)から本発明中の化合物(I d)への変換は、N,N-ジメチルホルムアミドやアセトニトリル等の適当な溶媒中で、炭酸カリウム等の無機塩基あるいは水素化ナトリウム等の塩基を用いて、化合物(37)进行处理することにより製造できる。反応温度は、Z基の種類によって異なるが、 $-78 \sim 100^{\circ}\text{C}$ が好ましい。

また、化合物(34a)又は(34b)から、本発明中の化合物(I e)を下記の方法により製造可能である。



(式中、一般式(1)で表される基は、下記一般式(c)又は(d)：



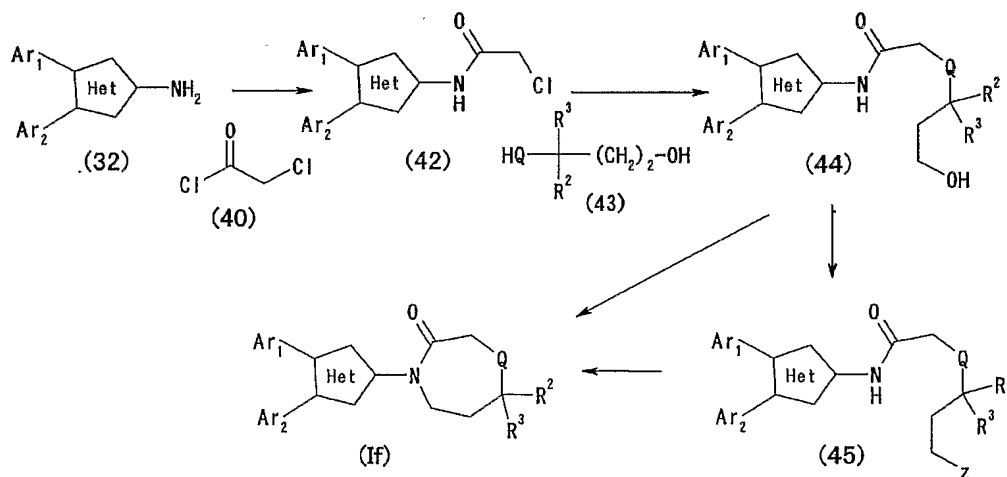
を示し、 Ar_1 及び Ar_2 は、前記のものを示し、 R^1 は置換基を有することもある低級アルキル基を示す。)

アルキルアミン体(39)は、アミド体(34)のテトラヒドロフラン等の適当な溶媒中で、化合物(38)を添加し加熱還流することで製造できる。

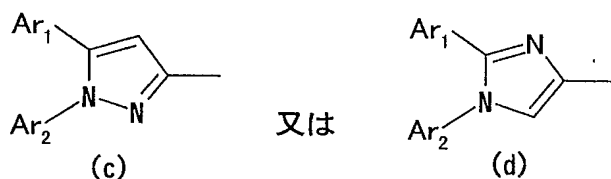
次に、アルキルアミン体(39)を塩化メチレン等の適当な溶媒に溶解し、トリエチルアミンやジイソプロピルアミン等の有機アミン存在下、クロリド(40)で処理することでジアミド化合物(41)に誘導できる。反応温度は、 $-20 \sim 50^\circ\text{C}$ が好ましい。

ジアミド化合物(41)から本発明中の化合物(Ie)への変換は、N、N-ジメチルホルムアミド、テトラヒドロフラン、及びアセトニトリル等の適当な溶媒中で、炭酸カリウム等の無機塩基、及び水素化ナトリウム等の塩基を用いて、化合物(41)を処理することにより製造できる。反応温度は、Z基の種類によって異なるが、 $-78 \sim 100^\circ\text{C}$ が好ましい。

また、下記の方法により本発明中の化合物(I f)を製造することができる。



(式中、一般式 (1) で表される基は、下記一般式 (c) 又は (d) :



を示し、 Ar_1 及び Ar_2 は前記のものを示し、Qは酸素原子、イオウ原子、又は置換されてもよい窒素原子を示し、 R^2 及び R^3 は、置換基を有することもある低級アルキル基を示すか、又は CR^2R^3 部分で置換基を有することもある3～6員のシクロアルカンを形成することを示し、Zは脱離基を示す。)

アミン (32) は、塩化メチレン等の適当な溶媒中で、トリエチルアミンやジイソプロピルアミン等の有機アミン存在下、クロリド (40) で処理することでアミド体 (42) に誘導できる。反応温度は、 $-20 \sim 50^\circ\text{C}$ が好ましい。

次に、アミド体 (42) のテトラヒドロフラン等の適当な溶媒に溶解し、化合物 (43) を添加し加熱還流することによりアルコール (44) を製造することができる。なお、化合物 (43) は、市販の化合物を用いてよく、あるいは参考例に記載の方法に準じて製造したものを用いればよい。

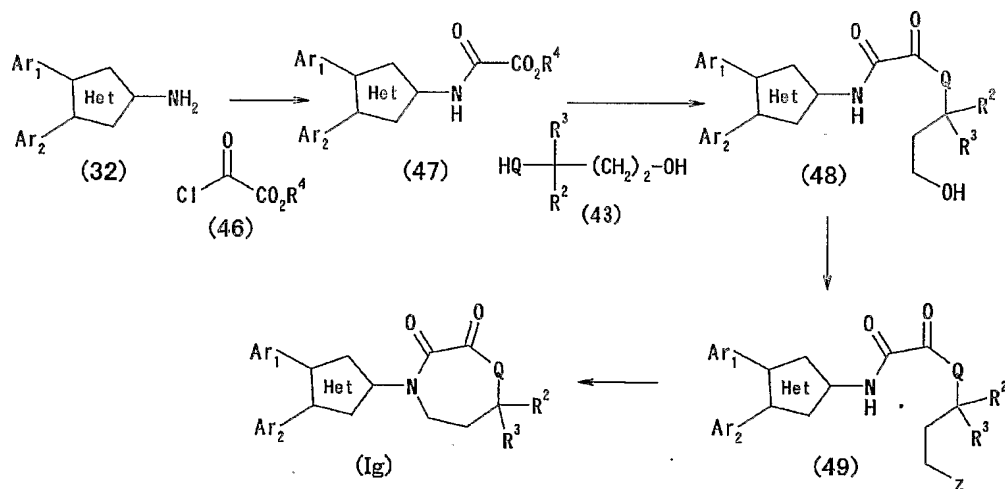
アルコール (44) から本発明中の化合物 (If) への変換は、アルコール (44) をテトラヒドロフラン等の不活性溶媒に溶解し、トリ-n-ブチルホスフィンとアゾジカルボン酸ジイソプロピルを添加し攪拌することにより製造することができる。反応温度は、 $0 \sim 50^\circ\text{C}$ が好ましい。この反応の試薬として、トリフェニルホスフィンやアゾジカルボン酸ジエチルを用いることもでき、反応条件や試薬、溶媒等は、有機化学の通常の知識に基づいて適宜選択すればよい。

また、アルコール (44) から化合物 (45) への変換は、Z基がメタンスルホニル基である場合には、ピリジン等の塩基存在下に、 $-50 \sim 50^\circ\text{C}$ で塩化メタンスルホニルと反応させて製造することができる。Z基が、p-トルエンスルホニルオキシ基、トリフルオロメタンスルホニルオキシ基等の場合にも、同様な

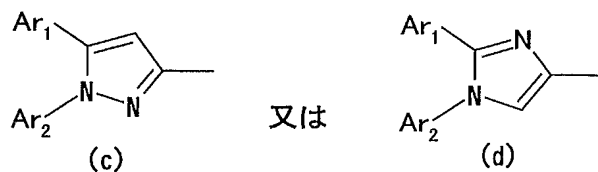
条件で化合物(45)へ変換可能である。Z基がクロロ基、ブロモ基、ヨード基等である場合には、チオニルクロリド、チオニルブロミド等を用いてクロロ誘導体(45)、ブロモ誘導体(45)に導き、さらにヨウ化ナトリウムでそれら进行处理することによりヨード誘導体(45)を得ることができる。これらの反応の条件や試薬等は、有機化学の通常の知識に基づいて適宜選択すればよい。

化合物(45)から本発明中の化合物(I f)への変換は、N, N-ジメチルホルムアミド、アセトニトリル等の適当な溶媒中で、炭酸カリウム等の無機塩基、又は水素化ナトリウム等の塩基を用いて、化合物(45)进行处理することにより製造できる。反応温度は、Z基の種類によって異なるが、 $-78 \sim 100^{\circ}\text{C}$ が好ましい。

また、本発明中の化合物(I g)は、下記の方法により製造可能である。



(式中、一般式(1)で表される基は、下記一般式(c)又は(d)：



を示し、 Ar_1 及び Ar_2 は前記のものを示し、Qは酸素原子、イオウ原子、又は

置換されてもよい窒素原子を示し、 R^2 及び R^3 は、置換基を有することもある低級アルキル基を示すか、又は CR^2R^3 部分で置換基を有することもある3～6員のシクロアルカンを形成することを示し、 R^4 は炭素数1～6の直鎖状アルキル基を示し、Zは脱離基を示す。）

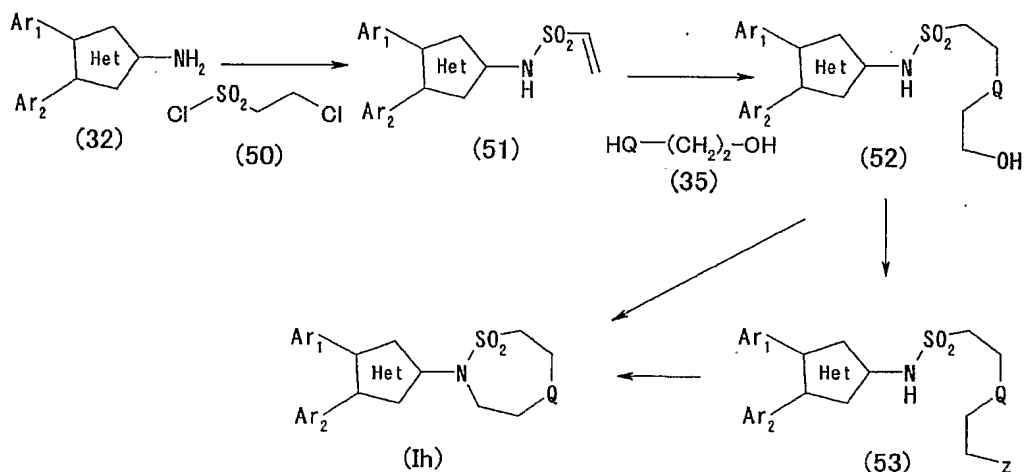
アミン(32)は、塩化メチレン等の適当な溶媒中で、トリエチルアミン、ジイソプロピルアミン等の有機アミン存在下、クロリド(46)で処理することでオキサミド酸エチルエステル体(47)に誘導できる。反応温度は、 $-20 \sim 50^\circ\text{C}$ が好ましい。

次に、オキサミド酸エチルエステル体(47)のテトラヒドロフラン等の適当な溶媒に溶解し、化合物(43)を添加し加熱還流することによりアルコール(48)を製造することができる。なお、化合物(43)は、市販の化合物を用いてよく、あるいは参考例に記載の方法に準じて製造したものを用いればよい。

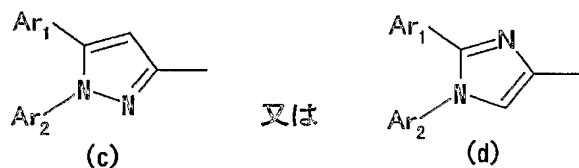
アルコール体(48)から化合物(49)への変換は、Z基がメタンスルホニル基である場合には、ピリジン等の塩基存在下に、 $-50 \sim 50^\circ\text{C}$ で塩化メタンスルホニルと反応させて製造することができる。Z基が、p-トルエンスルホニルオキシ基、トリフルオロメタンスルホニルオキシ基等の場合にも、同様な条件で化合物(49)へ変換可能である。Z基がクロロ基、ブロモ基、ヨード基等である場合には、チオニルクロリドやチオニルブロミド等を用いてクロロ誘導体(49)、ブロモ誘導体(49)に導き、さらにヨウ化ナトリウムでそれらを処理することによりヨード誘導体(49)を得ることができる。これらの反応の条件や試薬等は、有機化学の通常の知識に基づいて適宜選択すればよい。

化合物(49)から本発明中の化合物(Ig)への変換は、N,N-ジメチルホルムアミドやアセトニトリル等の適当な溶媒中で、炭酸カリウム等の無機塩基、又は水素化ナトリウム等の塩基を用いて、化合物(49)を処理することにより製造できる。反応温度は、Z基の種類によって異なるが、 $-78 \sim 100^\circ\text{C}$ が好ましい。

本発明中の化合物（I h）は、下記の方法で製造可能である。



（式中、一般式（1）で表される基、下記一般式（c）又は（d）：



を示し、 Ar_1 及び Ar_2 は前記のものを示し、 Q は酸素原子、イオウ原子、又は置換基を有することもある低級アルキル基で置換されてもよい窒素原子を示し、 Z は脱離基を示す。）

アミン（32）は、塩化メチレン等の適当な溶媒中で、トリエチルアミン、ジイソプロピルアミン等の有機アミン存在下、スルホニルクロリド（50）で処理することでスルホンアミド体（51）に誘導できる。反応温度は、 $-20 \sim 50^\circ\text{C}$ が好ましい。

次に、スルホンアミド体（51）のテトラヒドロフラン等の適当な溶媒に溶解し、化合物（35）を添加し加熱還流することによりアルコール（52）を製造することができる。アルコール（52）は、スルホンアミド体（51）と化合物（35）の種類によっては、テトラヒドロフラン、アセトニトリル等の溶媒中

で、炭酸カリウムとヨウ化ナトリウムを添加して加熱還流することにより、あるいはテトラヒドロフラン等の溶媒中で、水酸化ベンジルトリメチルアンモニウムを添加して加熱還流することでも製造可能である。

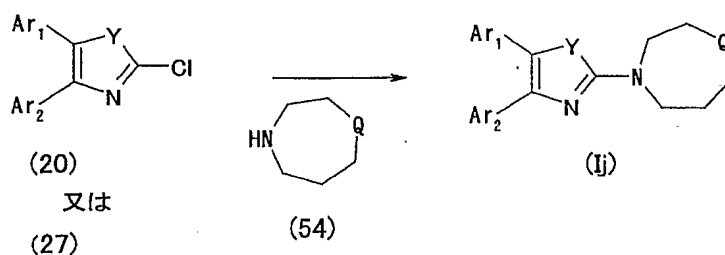
次に、アルコール（５２）から本発明中の化合物（Ｉｈ）への変換は、アルコール（５２）をテトラヒドロフラン等の不活性溶媒に溶解し、トリ－*n*－ブチルホスフィンとアゾジカルボン酸ジイソプロピルを添加し攪拌することにより製造することができる。反応温度は、０～５０℃が好ましい。この反応の試薬として、トリフェニルホスフィンやアゾジカルボン酸ジエチルを用いることもでき、反応条件や試薬、溶媒等は、有機化学の通常の知識に基づいて適宜選択すればよい。

また、アルコール（５２）から化合物（５３）への変換は、Ｚ基がメタンスルホニルオキシ基である場合には、ピリジン等の塩基存在下に、－５０～５０℃で塩化メタンスルホニルと反応させて製造することができる。Ｚ基が、*p*－トルエンスルホニルオキシ基、トリフルオロメタンスルホニルオキシ基等の場合にも、同様な条件で化合物（５３）へ変換可能である。Ｚ基がクロロ基、ブロモ基、ヨード基等である場合には、チオニルクロリドやチオニルブロミド等を用いてクロロ誘導体（５３）、ブロモ誘導体（５３）に導き、更にヨウ化ナトリウムでそれらを処理することによりヨード誘導体（５３）を得ることができる。これらの反応の条件や試薬等は、有機化学の通常の知識に基づいて適宜選択すればよい。

化合物（５３）から本発明中の化合物（Ｉｈ）への変換は、*N,N*－ジメチルホルムアミドやアセトニトリル等の適当な溶媒中で、炭酸カリウム等の無機塩基又は及び水素化ナトリウム等の塩基を用いて、化合物（５３）を処理することにより製造できる。反応温度は、Ｚ基の種類によって異なるが、－７８～１００℃が好ましい。

上記の製造法により得られたチアゾール化合物（２０）及びオキサゾール化合物（２７）を下記で示す処理をすることにより、本発明中の化合物（Ｉｊ）を得

ることができる。

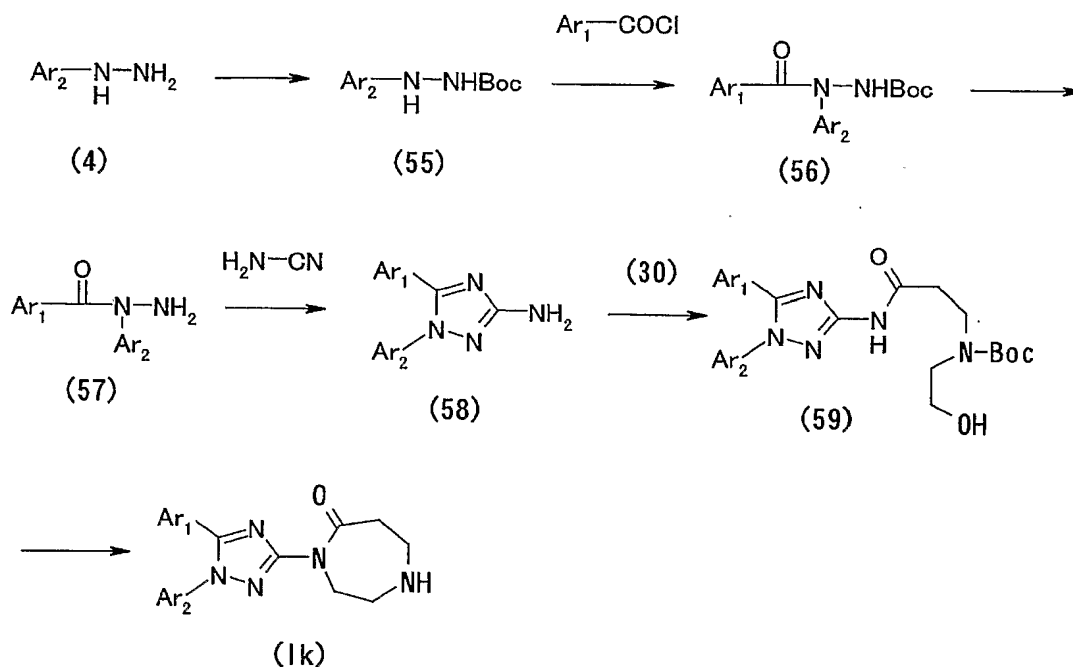


(式中、Ar₁及びAr₂は前記のものを示し、Qは酸素原子、イオウ原子、又は置換基を有することもある低級アルキル基で置換されてもよい窒素原子を示し、Yはイオウ原子又は酸素原子を示す。)

チアゾール(20)を1,4-ジオキサン等の適当な溶媒に溶解し、炭酸カリウムとアミン(54)を添加し攪拌することにより本発明の化合物(Ij)を製造することができる。反応温度は、50～120℃が好ましい。アミン(54)は、市販の化合物を用いてもよく、また参考例に記載の方法に準じて製造したものを用いればよい。

同様に、オキサゾール(27)から本発明中の化合物(Ij)を得ることができる。すなわち、オキサゾール(27)を1,4-ジオキサン等の適当な溶媒に溶解し、炭酸カリウムとアミン(54)を添加し攪拌することにより本発明の化合物(Ij)を製造することができる。反応温度は、50～120℃が好ましい。

また、本発明中のトリアゾール誘導体(Ik)は、下記の製造方法により製造可能である。



、前記と同じものを示し、Bocはtert-ブトキシカルボニル基を示す。)

化合物(57)をエタノール又はメタノールに溶解し、室温でシアナミドを添加した後、適量量のナトリウムメトキシドを加えて加熱還流することにより化合物(58)を製造できる。アルコール(59)は、化合物(58)を塩化メチレン等の適当な溶媒に溶解し、トリメチルアルミニウムを添加して調整した反応液に、ラクトン(30)を添加し攪拌することにより製造することができる。反応温度は、 $-10 \sim 40^\circ\text{C}$ が好ましい。アルコール(59)から本発明中の化合物(Ik)への変換は、アルコール(59)をテトラヒドロフラン等の不活性溶媒に溶解し、トリ-n-ブチルホスフィンとアゾジカルボン酸ジイソプロピルを添加し攪拌することにより達成できる。反応温度は、 $0 \sim 50^\circ\text{C}$ が好ましい。この反応の試薬として、トリフェニルホスフィンやアゾジカルボン酸ジエチルを用いることもでき、反応条件、試薬、溶媒等は、有機化学の通常知識に基づいて適宜選択すればよい。

上記の反応において、官能基を保護することが必要となることもある。保護基やその切断条件は、有機化学の通常知識に基づいて適宜選択すればよい。

また、有機化学の通常の知識に基づいて、上記の方法により製造した本発明中の化合物（I）をさらに修飾を加えることにより、本発明中の別の化合物（I）に導くことができる。

本発明の化合物（I）、その塩もしくは溶媒和物、又はその塩の溶媒和物は、強力に血小板凝集を抑制し、高シエアストレス誘発の血栓症モデルでも有効性を示した。従って、本発明の化合物（I）、その塩もしくは溶媒和物、又はその塩の溶媒和物は、心筋梗塞、狭心症（慢性安定狭心症、不安定狭心症等）、虚血性脳血管障害（一過性脳虚血発作（T I A）、脳梗塞等）、末梢血管障害、人工血管置換後閉塞、冠動脈インターベンション（冠動脈バイパス術（C A G B）、経皮経管冠動脈形成術（P T C A）、ステント留置等）後の血栓性閉塞、糖尿病網膜症・腎症、心人工弁置換時閉塞、など、血栓・塞栓を原因とする虚血性疾患の予防および/または治療薬として有用である。あるいは、例えば血管手術および血液体外循環等に伴う血栓・塞栓の予防および/または治療剤として有用である。さらに慢性動脈閉塞症に伴う潰瘍、疼痛および冷感などの阻血性諸症状の改善に有用である。

本発明の化合物（I）、その塩もしくは溶媒和物、又はその塩の溶媒和物を医薬として使用する場合、投与量は患者の年齢、性別、症状等により異なるが、成人1人当たりの1日量は、0.1mg～1gが好ましく、0.5mg～500mgがより好ましい。この場合、1日量を数回に分けて投与することも可能であり、必要な場合には上記の1日量を超えて投薬することも可能である。

本発明の化合物（I）、その塩又はその溶媒和物を含有する医薬は、必要に応じた投与法及び剤形により使用可能であり、その製剤は通常用いられている各種製剤の調製法にて、必要に応じて薬学的に許容される担体を配合して、投与法に合致した剤形を選択すればよく、投与法及び剤形は特に限定されるものではない。

経口用製剤としては、例えば、錠剤、散剤、顆粒剤、丸剤、カプセル剤等の固形

製剤の他に、液剤、シロップ剤、エリキシル剤、懸濁剤、乳剤等の液体製剤を挙げることができる。

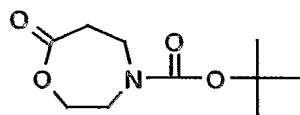
注射剤としては、化合物（I）、その塩もしくは溶媒和物、又はその塩の溶媒和物を溶解して容器に充填してもよく、またそれを凍結乾燥等によって固形として用時調製の製剤としてもよい。

これらの製剤を調製する場合には、製剤学上許容される添加物、例えば結合剤、崩壊剤、溶解促進剤、滑沢剤、充填剤、賦形剤等を必要に応じて選択して用いることができる。

以下に、本発明中の具体的な化合物の製造法を示すとともに、それらの化合物がCOX-1及びCOX-2を阻害することなく強力な血小板凝集抑制作用を示すことを具体的な試験で示す。

実施例

〔参考例1〕 7-オキソ-1, 4-オキサゼパン-4-カルボン酸tert-ブチルエステル

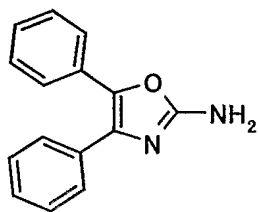


4-オキソピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル（1.00 g）および炭酸水素ナトリウム（0.506 g）の塩化メチレン（20 ml）溶液に室温で、3-クロロ過安息香酸（1.04 g）を加え13時間攪拌した。反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液と飽和亜硫酸ナトリウム水溶液（1対1）の混合液とクロロホルムを加え分液した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。濾別後、溶媒を減圧下留去し得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン-酢酸エチル）で精製し表題化合物（0.417 g, 39%）を固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.48 (9H, s), 2.80–2.82 (2H, m), 3.65–3.68 (2H, m), 3.76–3.78 (2H, m), 4.25–4.27 (2H, m).

MS (EI) m/z : 215 (M^+).

[参考例2] 4, 5-ジフェニルオキサゾール-2-イルアミン

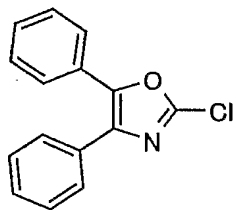


ベンゾイン (2.0 g) のエタノール (30 ml) 溶液に、室温でシアナミド (0.594 g)、およびナトリウムエトキシド (0.962 g) を加え、42 時間加熱還流した。空冷後、反応液を水にあげ、生じた固体を濾取後乾燥し表題化合物 (1.987 g, 89%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 6.88 (2H, br s), 6.95–7.10 (2H, m), 7.20–7.42 (8H, m), 7.53 (2H, d, $J=7.3\text{ Hz}$).

MS (EI) m/z : 236 (M^+).

[参考例3] 2-クロロ-4, 5-ジフェニルオキサゾール



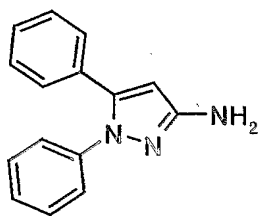
アルゴン雰囲気下、無水塩化銅 (II) (0.505 g) のアセトニトリル (15 ml) 溶液に、室温で亜硝酸 *tert*-ブチル (0.558 ml) を滴下

した。反応液を60℃で15分間攪拌後、参考例2の4,5-ジフェニルオキサゾール-2-イルアミン(0.739g)を加え、60℃で90分間攪拌した。氷冷下、反応液に濃アンモニア水(20ml)を加えた後、水とクロロホルムを加え分液した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。濾別後、減圧下溶媒を留去し得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン-酢酸エチル)で精製し表題化合物(0.105g, 13%)を油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 7.31–7.45 (6H, m), 7.55–7.66 (4H, m).

MS (EI) m/z : 255 (M^+).

[参考例4] 1,5-ジフェニル-1H-ピラゾール-3-イルアミン



1) 1,5-ジフェニル-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-3-イルアミン

ケイ皮酸ニトリル(3.23g)、フェニルヒドラジン(2.7g)のエタノール(50ml)溶液に、ナトリウムメトキシド(2.71g)を加えて15時間加熱還流した。空冷後、反応液に水と酢酸エチルを加え分液した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。濾別後、溶媒を減圧下留去し得られた残渣にジエチルエーテルを加えて攪拌した。析出固体を濾取し1,5-ジフェニル-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-3-イルアミン(3.88g, 65%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 2.77 (1H, dd, $J=8\text{ Hz}, 17\text{ Hz}$), 3.43 (1H, dd, $J=17, 11\text{ Hz}$), 3.96

(2H, br s), 4.94 (1H, dd, $J=11, 8\text{ Hz}$), 6.69 (1H, t, $J=7.6\text{ Hz}$), 6.84 (2H, d, $J=7.6\text{ Hz}$), 7.12 (2H, t, $J=7.6\text{ Hz}$), 7.25–7.50 (5H, m).

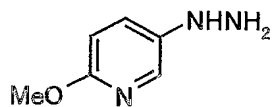
2) 表題化合物

上記1, 5-ジフェニル-4, 5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-3-イルアミン (3.80 g) の塩化メチレン (200 ml) 溶液に、室温で二酸化マンガン (5.56 g) を加え4時間攪拌した。反応液よりセライトを用いて不溶物を濾別し、濾液溶媒を減圧下留去し得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム-酢酸エチル) で精製後、ヘキサン-酢酸エチルで結晶化し表題化合物 (2.62 g, 70%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 3.78 (2H, s), 5.91 (1H, s), 7.29–7.21 (10H, d).

LC-MS m/z : 236 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

[参考例5] 5-ヒドラジノ-2-メトキシピリジン

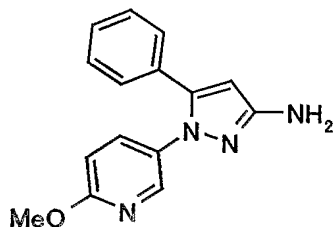


5-アミノ-2-メトキシピリジン (6.207 g) の濃塩酸 (50 ml) 溶液に氷冷下、亜硝酸ナトリウム (3.795 g) の水 (20 ml) 溶液を内温約 5℃になるよう80分かけて滴下し、同温で30分攪拌した。反応液に塩化スズ (II) 2水和物 (39.5 g) の濃塩酸 (30 ml) 溶液を内温約 10℃になるよう60分かけて滴下後、室温にて12.5時間攪拌した。反応液に氷冷下、水酸化ナトリウム (54 g) の水 (200 ml) 溶液とクロロホルムを加え不溶物を濾去した後、分液した。さらに、水層をクロロホルムにて2回抽出し、有機層を合わせ無水硫酸ナトリウムで乾燥した。濾別後、溶媒を減圧下留去し表題化合物 (4.23 g, 60%) を固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 3.50–3.68 (2H, br), 3.88 (3H, s), 4.86–5.03 (1H, br), 6.66 (1H, d, $J=8.8\text{ Hz}$), 7.20 (1H, dd, $J=8.8, 2.9\text{ Hz}$), 7.77 (1H, d, $J=2.9\text{ Hz}$).

MS (ESI) m/z : 140 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

[参考例6] 1-(6-メトキシ-3-ピリジル)-5-フェニル-1H-ピラゾール-3-イルアミン



1) 1-(6-メトキシ-3-ピリジル)-5-フェニル-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-3-イルアミン

アルゴン雰囲気下、参考例5の5-ヒドラジノ-2-メトキシピリジン (6.0 g)、およびケイ皮酸ニトリル (5.57 g) のエタノール (120 ml) 溶液に、室温でナトリウムメトキシド (4.66 g) を加え13時間加熱還流した。空冷後、反応液に水とクロロホルムを加え分液した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。濾別後、減圧下溶媒を留去し得られた残渣にジエチルエーテルを加え、生じた固体をろ取後、乾燥し4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-3-イルアミン体 (8.28 g, 71%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 2.82–2.88 (1H, m), 3.28–3.32 (1H, m), 3.81 (3H, s), 4.02 (2H, m), 4.70–4.76 (1H, m), 6.57 (1H, d, $J=8.8\text{ Hz}$), 7.26–7.42 (6H, m), 7.61 (1H, d, $J=2.8\text{ Hz}$).

MS (EI) m/z : 268 (M^+).

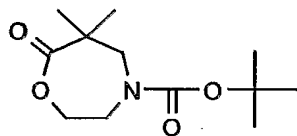
2) 表題化合物

上記1-(6-メトキシ-3-ピリジル)-5-フェニル-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-3-イルアミン(8.27g)の塩化メチレン(165ml)溶液に、室温で二酸化マンガン(10.7g)を加え3時間攪拌した。反応液よりセライトを用いて不溶物を濾別し、濾液に水とクロロホルムを加え分液した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。濾別後、減圧下溶媒を留去し得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム-酢酸エチル)で精製し、表題化合物(6.92g, 84%)を固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 3.79 (2H, br s), 3.91 (3H, s), 5.92 (1H, s), 6.69 (1H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 7.20-7.32 (5H, m), 7.49 (1H, dd, $J=8.8, 2.8\text{Hz}$), 8.00 (1H, d, $J=2.8\text{Hz}$).

MS (EI) m/z : 266 (M^+).

[参考例7] 6,6-ジメチル-7-オキソ-1,4-オキサゼパン-4-カルボン酸 tert-ブチルエステル



1) 3-[N-tert-ブトキシカルボニル-N-(2-ヒドロキシエチル)アミノ]-2,2-ジメチルプロピオン酸エチルエステル

室温でエタノール(30ml)に塩化3-クロロピバロイル(2.50ml)を滴下し、室温で1時間攪拌した。反応液に炭酸カリウム(8.02g)を加え、2-アミノエタノール(1.17ml)を滴下後、20時間加熱還流した。空冷後、反応液にジ-tert-ブチルジカルボナート(4.22g)のエタノール

ール（30 ml）溶液、炭酸カリウム（4.01 g）、および水（20 ml）とテトラヒドロフラン（20 ml）を加え、室温で6時間攪拌した。反応液に水とクロロホルムを加え分液した。有機層を水洗後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。濾別後、溶媒を減圧下留去し得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン-酢酸エチル）で精製し、3-[N-tert-ブトキシカルボニル-N-(2-ヒドロキシエチル)アミノ]-2,2-ジメチルプロピオン酸エチルエステル（0.771 g, 14%）を油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.19 (6H, s), 1.27 (3H, m), 1.46 (9H, s), 3.37 (2H, m), 3.50 (2H, m), 3.69–3.71 (2H, m), 4.10–4.15 (2H, m)。MS (EI) m/z : 289 (M^+)。

2) 表題化合物

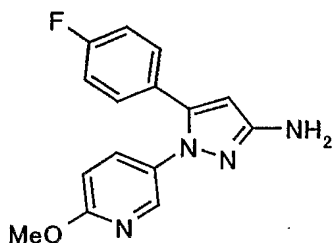
上記プロピオン酸エチルエステル体（0.756 g）のメタノール（15 ml）溶液に、室温で1規定水酸化ナトリウム水溶液（5.23 ml）を加え、30分間攪拌後、5時間加熱還流した。空冷後、反応液を減圧下留去し得られた残渣に1規定塩酸水溶液（10.5 ml）を加え酸性とし、水とクロロホルムを加え分液した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。濾別後、溶媒を減圧下留去しプロピオン酸体を得た。このプロピオン酸体を1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド塩酸塩（0.550 g）、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール（0.388 g）とともに塩化メチレン（15 ml）に溶解し、室温でトリエチルアミン（0.40 ml）を加え、20時間攪拌した。反応液に水とクロロホルムを加え分液した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。濾別後、溶媒を減圧下留去し得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン-酢酸エチル）で精製し表題化合物（0.542 g, 85%）を固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.31 (6H, s), 1.48

(9H, s), 3.45–3.48 (2H, m), 3.74 (2H, m), 4.33–4.35 (2H, m).

MS (EI) m/z : 243 (M^+).

[参考例8] 5-(4-フルオロフェニル)-1-(6-メトキシ-3-ピリジル)-1H-ピラゾール-3-イルアミン



1) 3-(4-フルオロフェニル) アクリロニトリル

60%水素化ナトリウム (1.82 g) のテトラヒドロフラン (100 ml) 懸濁液に、氷冷下シアノメチルホスホン酸ジエチル (7.17 ml) を滴下し、15分間攪拌した。反応液にp-フルオロベンズアルデヒド (4.24 ml) を滴下し、さらに2時間攪拌した。反応液に飽和塩化アンモニア水と酢酸エチルを加え分液した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。濾別後、減圧下溶媒を留去し得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン-酢酸エチル) で精製し表題化合物 (5.39 g, 91%) を固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 5.42–5.45 (1/7H, m), 5.79–5.83 (6/7H, m), 7.08–7.52 (4Hと5/7H, m), 7.80–7.85 (2/7H, m).

MS (EI) m/z : 147 (M^+).

2) 5-(4-フルオロフェニル)-1-(6-メトキシ-3-ピリジル)-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-3-イルアミン

参考例5の5-ヒドラジノ-2-メトキシピリジン (3.00 g) と上記の3-(4-フルオロフェニル) アクリロニトリル (3.17 g) とを用いて、参考

例6の1)と同様の方法で5-(4-フルオロフェニル)-1-(6-メトキシ-3-ピリジル)-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-3-イルアミン(3.34g, 54%)を固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 2.78-2.85 (1H, m), 3.28-3.34 (1H, m), 3.82 (3H, s), 4.01-4.07 (2H, m), 4.69-4.75 (1H, m), 6.59 (1H, d, $J=9.2\text{Hz}$), 7.02-7.06 (2H, m), 7.32-7.40 (3H, m), 7.57 (1H, d, $J=2.8\text{Hz}$).

MS (EI) m/z : 286 (M^+).

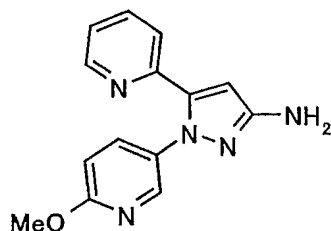
3) 表題化合物

上記5-(4-フルオロフェニル)-1-(6-メトキシ-3-ピリジル)-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-3-イルアミン(3.33g)を用いて、参考例6の2)と同様の方法で表題化合物(2.40g, 73%)を固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 3.79 (2H, m), 3.91 (3H, s), 5.89 (1H, s), 6.69-6.72 (1H, m), 6.98-7.03 (2H, m), 7.17-7.22 (2H, m), 7.50 (1H, dd, $J=8.8, 2.8\text{Hz}$), 7.97 (1H, d, $J=2.8\text{Hz}$).

MS (EI) m/z : 284 (M^+).

[参考例9] 1-(6-メトキシ-3-ピリジル)-5-(2-ピリジル)-1H-ピラゾール-3-イルアミン



1) 3-(2-ピリジル)アクリロニトリル

2-ピリジンカルボキシアリデヒド (9.0 g) とシアノメチルホスホン酸ジエチル (10.0 g) とを用いて、参考例 8 の 1) と同様の方法で 3-(2-ピリジル)アクリロニトリル (3.9 g, 35%) を固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 6.59 (1H, d, $J=16.1$ Hz), 7.31–7.35 (2H, m), 7.40 (1H, d, $J=16.1$ Hz), 7.72–7.77 (1H, m), 8.63–8.65 (1H, m)。

MS (EI) m/z : 130 (M^+)。

2) 1-(6-メトキシ-3-ピリジル)-5-(2-ピリジル)-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-3-イルアミン

参考例 5 の 5-ヒドラジノ-2-メトキシピリジン (4.17 g)、および上記 3-(2-ピリジル)アクリロニトリル (3.9 g) とを用いて、参考例 6 の 1) と同様の方法で 1-(6-メトキシ-3-ピリジル)-5-(2-ピリジル)-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-3-イルアミン (4.5 g, 55%) を固体として得た。

MS (EI) m/z : 269 (M^+)。

3) 表題化合物

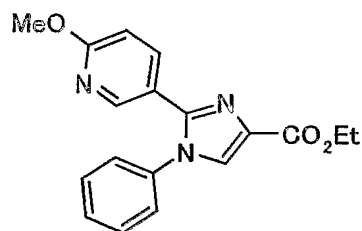
上記 1-(6-メトキシ-3-ピリジル)-5-(2-ピリジル)-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-3-イルアミン (4.5 g) の塩化メチレン (100 ml) 溶液に、室温で二酸化マンガン (5.3 g) を加え 3 時間攪拌した。

反応液よりセライトとフロリジルを用いて不溶物を濾別し、濾液の有機溶媒を減圧下留去し得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（塩化メチレン-メタノール）で精製し表題化合物（3.06 g, 38%）を固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 3.84 (2H, br s), 3.92 (3H, s), 6.17 (1H, s), 6.72 (1H, d, $J=8.8$ Hz), 7.19–7.24 (2H, m), 7.57–7.65 (2H, m), 8.01 (1H, d, $J=2.7$ Hz), 8.52–8.55 (1H, m).

MS (FAB) m/z : 268 ($M+H$)⁺.

【参考例10】 2-(6-メトキシ-3-ピリジル)-1-フェニル-1H-イミダゾール-4-カルボン酸エチルエステル



1) 5-ブロモ-2-メトキシピリジン

2, 5-ジブロモピリジン (50.0 g) のメタノール (100 ml) 溶液に、ナトリウムメトキシド (55.2 g) を加え17時間加熱還流した。空冷後、生成した塩を濾別し、濾液溶媒を減圧下留去し得られた残渣に5%炭酸水素ナトリウム水溶液とジエチルエーテルを加え分液した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。濾別後、溶媒を減圧下留去し5-ブロモ-2-メトキシピリジン (31.2 g, 78.6%) を油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ : 3.91 (3H, s), 6.66 (1H, d, $J=8.44$ Hz), 7.63 (1H, dd, $J=8.81, 2.57$ Hz), 8.20 (1H, d, $J=2.39$ Hz).

2) 6-メトキシニコチノニトリル

上記5-ブロモ-2-メトキシピリジン (31.0 g) のN, N-ジメチルホルムアミド (600 ml) 溶液にシアン化銅 (24.6 g) を加え120℃で19時間、さらに140℃で22時間攪拌した。空冷後、反応液を濾過し濾液に水と塩化メチレンを加え分液した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。濾別後、溶媒を減圧下留去し得られた残渣にN, N-ジメチルホルムアミドが残存していたため、水と酢酸エチルを加えて再度分液した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。濾別後、溶媒を減圧下留去し得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン-酢酸エチル) で精製し6-メトキシニコチノニトリル (12.5 g, 56.5%) を固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ : 4.00 (3H, s), 6.82 (1H, d, $J=8.81\text{ Hz}$), 7.77 (1H, dd, $J=8.81, 2.39\text{ Hz}$), 8.49 (1H, d, $J=2.20\text{ Hz}$).

3) 6-メトキシ-N-フェニルニコチンアミジン

ナトリウムビス (トリメチルシリル) アミド (10.4 g) のテトラヒドロフラン (100 ml) 溶液に、窒素雰囲気下でアニリン (5.29 g) のテトラヒドロフラン (20 ml) 溶液を10分間で滴下し、20分間攪拌した。反応液に上記6-メトキシニコチノニトリル (8.00 g) のテトラヒドロフラン (20 ml) 溶液を10分間で滴下し、室温で15時間攪拌した。析出した結晶を濾取し、結晶をヘキサノ-ジエチルエーテルで洗浄後、乾燥し6-メトキシ-N-フェニルニコチンアミジン (6.79 g) を得た。さらに、濾液にヘキサンを加えて、析出した結晶を濾取しヘキサノ-ジエチルエーテルで洗浄後、乾燥し6-メトキシ-N-フェニルニコチンアミジン (4.95 g) を得、先に得られた分と合わせ6-メトキシ-N-フェニルニコチンアミジン (11.7 g, 88.6%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ : 3.99 (3H, s), 6.81

(1H, d, $J=8.63\text{ Hz}$), 6.96–7.10 (3H, m), 7.43–7.39 (2H, m), 8.18 (1H, dd, $J=8.72, 2.48\text{ Hz}$), 8.61 (1H, d, $J=2.39\text{ Hz}$).

MS (FAB) m/z : 228 ($M+H$)⁺.

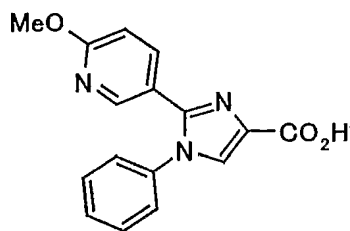
4) 表題化合物

上記6-メトキシ-N-フェニルニコチンアミジン (6.50 g) のエタノール (100 ml) 溶液に、ブロモピルビン酸エチル (12.4 g) と炭酸カリウム (3.95 g) を加え3時間加熱還流した。さらに反応液に、ブロモピルビン酸エチル (12.4 g) と炭酸カリウム (3.95 g) を加えて4時間加熱還流した。空冷後、不溶物を濾別し、濾液溶媒を減圧下留去し得られた残渣に酢酸 (100 ml) を加え1時間加熱還流した。空冷後、反応溶媒を減圧下留去し得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン-酢酸エチル) で精製し表題化合物 (0.833 g, 9.0%) を油状物として得た。

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ : 1.38–1.43 (3H, m), 3.90 (3H, s), 4.40–4.46 (2H, m), 6.66 (1H, d, $J=8.44\text{ Hz}$), 7.26 (2H, m), 7.45 (3H, m), 7.71–7.74 (1H, m), 7.83 (1H, d, $J=1.84\text{ Hz}$), 8.10 (1H, s).

MS (FAB) m/z : 324 ($M+H$)⁺.

[参考例11] 2-(6-メトキシ-3-ピリジル)-1-フェニル-1H-イミダゾール-4-カルボン酸

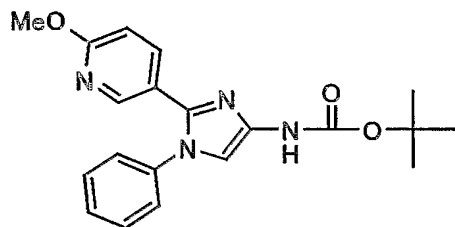


参考例 10 の 2- (6-メトキシ-3-ピリジル) -1-フェニル-1H-イミダゾール-4-カルボン酸エチルエステル (0.80 g) のエタノール (15 ml) 溶液に、2 規定水酸化ナトリウム水溶液 (12.4 ml) を加え室温で 4 時間攪拌した。反応溶媒を減圧下留去し得られた残渣に水と酢酸エチルを加え分液した。水層を 6 規定塩酸水溶液で酸性とし、クロロホルムを加えて抽出し、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。濾別後、減圧下溶媒を留去し表題化合物 (0.345 g, 47.3%) をアモルファスとして得た。

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ : 3.91 (3H, s), 6.68 (1H, d, $J=8.63\text{ Hz}$), 7.47-7.52 (3H, m), 7.69 (1H, dd, $J=8.63, 2.39\text{ Hz}$), 7.90 (1H, s), 8.13 (1H, d, $J=2.39\text{ Hz}$).

MS (FAB) m/z : 296 ($M+H$) $^+$.

[参考例 12] N- [2- (6-メトキシ-3-ピリジル) -1-フェニル-1H-イミダゾール-4-イル] カルバミド酸 tert-ブチルエステル



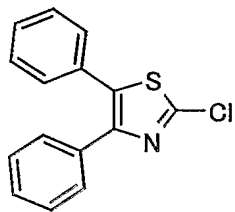
参考例 11 の 2- (6-メトキシ-3-ピリジル) -1-フェニル-1H-イミダゾール-4-カルボン酸 (0.40 g) の tert-ブタノール (10 ml) 溶液に、トリエチルアミン (209 μ l) とジフェニルホスホリルアジド (0.418 g) を加えて、2.5 時間加熱還流した。空冷後、反応溶媒を減圧下留去し得られた残渣に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液と酢酸エチルを加え分液した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。濾別後、溶媒を減圧下留去し得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキ

サン-酢酸エチル)で精製し表題化合物(0.336g, 67.9%)を固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, CDCl_3) δ : 1.49 (9H, s), 3.90 (3H, s), 6.63 (1H, d, $J=8.63\text{Hz}$), 7.22–7.40 (6H, m), 7.55 (1H, dd, $J=8.72, 2.48\text{Hz}$), 8.12 (1H, d, $J=2.20\text{Hz}$).

MS (FAB) m/z : 367 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

[参考例13] 2-クロロ-4,5-ジフェニルチアゾール



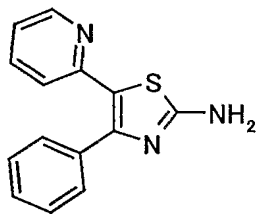
2-クロロ-2-フェニルアセトフェノン(25.4g)のエタノール(254ml)溶液に、室温でチオシアン酸カリウム(11.8g)を加え、5時間攪拌した。さらに反応液にチオシアン酸カリウム(23.6g)を加え64時間攪拌した。反応溶媒を減圧下留去し得られた残渣に水と酢酸エチルを加え分液した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。濾別後、溶媒を減圧下留去し得られた固体をヘキサンで洗浄し1,2-ジフェニル-2-チオシアナトエタノンを得た。このエタノン体の酢酸(139ml)溶液に、室温で濃硫酸(2.61ml)を滴下し、2時間加熱還流した。空冷後、反応液に水(870ml)を加え攪拌し、生じた固体を濾取した。エタノールより再結晶し4,5-ジフェニル-2-ヒドロキシチアゾールを得た。この2-ヒドロキシ体のオキシ塩化リン(30ml)溶液を130℃で4時間攪拌した。空冷後、反応液を氷水にあげ析出固体を濾取後、乾燥し表題化合物(4.90g, 16%)を固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 7.25–7.29 (3H,

m), 7.31–7.35 (5H, m), 7.46–7.49 (2H, m).

MS (EI) m/z : 271 (M^+).

[参考例14] 4-フェニル-5-(2-ピリジル)チアゾール-2-イルアミン



1) 1-フェニル-2-(2-ピリジル)エタノン

2-ピコリン (2.46 ml) と安息香酸エチルエステル (3.57 ml) のテトラヒドロフラン (25 ml) 溶液に、0℃で1.0 M リチウムビス(トリメチルシリル)アミドのテトラヒドロフラン溶液 (4.9 ml) を加え、室温で4時間攪拌した。反応液に飽和塩化アンモニウム水溶液とクロロホルムを加え分液した。さらに、水層をクロロホルムで抽出し、合わせた有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。濾別後、溶媒を減圧下留去し得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム-アセトン) で精製し1-フェニル-2-(2-ピリジル)エタノン (3.58 g, 72.9%) を固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 4.50 (2/3 x 2H, s), 6.08 (1/3 x 2H, s), 6.90–8.70 (9H, m).

MS (ESI) m/z : 198 ($M+H$) $^+$.

2) 2-ブロモ-1-フェニル-2-(2-ピリジル)エタノン臭化水素酸塩

上記1-フェニル-2-(2-ピリジル)エタノン (0.95 g) の酢酸 (25 ml) 溶液に、室温で臭素 (0.769 g) の酢酸 (5 ml) 溶液を滴下し、1.5時間攪拌した。反応溶媒を減圧下留去し得られた残渣に少量のクロロホルム

ムを加え固体を濾取した。固体をジエチルエーテルで洗浄後、乾燥し臭化水素酸塩（1.39 g, 81%）を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 7.25 (1H, s), 7.35 (1H, dd, $J=6.3, 4.9\text{ Hz}$), 7.48 (2H, t, $J=8.1\text{ Hz}$), 7.60 (1H, t, $J=8.1\text{ Hz}$), 7.74 (1H, d, $J=8.0\text{ Hz}$), 7.86–7.95 (1H, m), 7.96 (2H, d, $J=8.1\text{ Hz}$), 8.47 (1H, d, $J=4.9\text{ Hz}$).

MS (ESI) m/z : 278 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

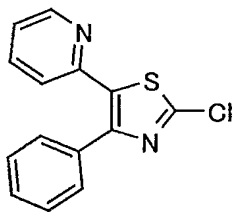
3) 表題化合物

上記2-ブロモ-1-フェニル-2-(2-ピリジル)エタノン臭化水素酸塩（20.11 g）のエタノール（500 ml）懸濁液に、チオウレア（8.68 g）を加え1.5時間加熱還流した。空冷後、反応溶媒を減圧下留去し得られた残渣に濃アンモニア水（350 ml）と水を加え、析出した固体を濾取した。固体を水、エタノール、ジエチルエーテルで洗浄後、乾燥し表題化合物（13.13 g, 92%）を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 5.07 (2H, br), 7.00 (1H, dd, $J=7.4, 4.8\text{ Hz}$), 7.08 (1H, d, $J=8.1\text{ Hz}$), 7.30–7.42 (4H, m), 7.50–7.60 (2H, m), 8.48 (1H, d, $J=4.8\text{ Hz}$).

MS (ESI) m/z : 254 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

[参考例15] 2-クロロ-4-フェニル-5-(2-ピリジル)チアゾール

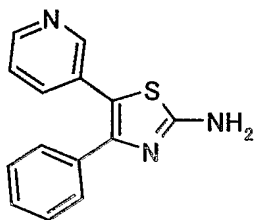


参考例 14 の 4-フェニル-5-(2-ピリジル)チアゾール-2-イルアミン (6.03 g) を用いて、参考例 3 と同様の方法で表題化合物 (5.47 g, 84%) を固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.00–7.80 (8H, m), 8.54 (1H, br).

MS (ESI) m/z : 273 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

[参考例 16] 4-フェニル-5-(3-ピリジル)チアゾール-2-イルアミン



1) 1-フェニル-2-(3-ピリジル)エタノン

ジイソプロピルエチルアミン (23.2 ml) のテトラヒドロフラン (230 ml) 溶液に、 -78°C 冷却下 1.59 M n-ブチルリチウムのヘキサン溶液 (100 ml) を滴下し、20 分攪拌した。3-ピコリン (14.0 ml) を加え 15 分攪拌した。氷冷下 20 分攪拌した後、安息香酸エチルエステル (15 ml) を加え、室温で 70 分攪拌した。反応液に冷水と酢酸エチルを加え分液した。さらに水層を酢酸エチルで抽出し、合わせた有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。濾別後、溶媒を減圧下留去し得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム-アセトン) で精製し 1-フェニル-2-(3-ピリジル)エタノン (7.53 g, 44%) を固体として得た。 $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 4.28 (2H, s), 7.20–7.30 (1H, m), 7.47 (2H, t, $J=7.8\text{ Hz}$), 7.55–7.70 (2H, m), 8.00 (2H, d, $J=7.8\text{ Hz}$), 8.50

(2H, br).

MS (ESI) m/z : 198 (M+H)⁺.

2) 2-ブロモ-1-フェニル-2-(3-ピリジル)エタノン臭化水素酸塩

上記1-フェニル-2-(3-ピリジル)エタノン (9.08 g) を用いて、参考例14の2)と同様の方法で臭化水素酸塩 (15.45 g, 94%) を固体として得た。

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ : 7.28 (1H, s), 7.62 (2H, t, J=7.3 Hz), 7.73 (1H, t, J=7.3 Hz), 7.96 (1H, dd, J=8.3, 5.4 Hz), 8.14 (2H, d, J=7.3 Hz), 8.57 (1H, d, J=8.3 Hz), 8.84 (1H, d-like, J=4.2 Hz), 9.05 (1H, s-like).

MS (ESI) m/z : 275 (M+H)⁺.

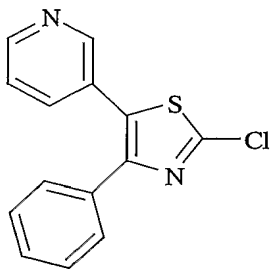
3) 表題化合物

上記2-ブロモ-1-フェニル-2-(3-ピリジル)エタノン臭化水素酸塩 (15.45 g) とチオウレア (6.71 g) とを用いて、参考例14の3)と同様の方法で表題化合物 (9.83 g, 収率90%) を固体として得た。

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ : 7.20-7.40 (6H, m), 7.53-7.61 (1H, m), 8.35 (1H, d-like, J=1.0 Hz), 8.39 (1H, d-like, J=4.6 Hz).

MS (ESI) m/z : 253 (M)⁺.

[参考例17] 2-クロロ-4-フェニル-5-(3-ピリジル)チアゾール

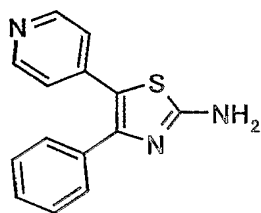


参考例 16 の 4-フェニル-5-(3-ピリジル)チアゾール-2-イルアミン (5.49 g) を用いて、参考例 3 と同様の方法で表題化合物 (4.32 g, 73%) を油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.22–7.35 (4H, m), 7.40–7.50 (2H, m), 7.57–7.65 (1H, m), 8.57–8.63 (2H, m).

MS (ESI) m/z : 273 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

[参考例 18] 4-フェニル-5-(4-ピリジル)チアゾール-2-イルアミン



1) 1-フェニル-2-(4-ピリジル)エタノン

4-ピコリン (2.35 ml) と安息香酸エチルエステル (3.55 ml) とを用いて、参考例 14 の 1) と同様の方法で 1-フェニル-2-(4-ピリジル)エタノン (4.25 g, 90%) を固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 4.29 (2H, s), 7.20 (2H, d, $J=5.9\text{ Hz}$), 7.49 (2H, t-like, $J=7.8\text{ Hz}$), 7.60 (1H, t, $J=7.8\text{ Hz}$), 7.99 (2H, d, $J=7.8\text{ Hz}$), 8.56 (2H, d, $J=5.9\text{ Hz}$).

MS (ESI) m/z : 198 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

2) 2-ブロモ-1-フェニル-2-(4-ピリジル)エタノン臭化水素酸塩

上記 1-フェニル-2-(4-ピリジル)エタノン (1.306 g) を用いて、参考例 14 の 2) と同様の方法で臭化水素酸塩 (2.37 g, 100%) を

固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 7.28 (1H, s), 7.61 (2H, t, $J=7.8\text{ Hz}$), 7.71 (1H, t-like, $J=7.8\text{ Hz}$), 8.09 (2H, d, $J=5.6\text{ Hz}$), 8.13 (2H, d, $J=7.8\text{ Hz}$), 8.89 (2H, d, $J=5.6\text{ Hz}$).

MS (ESI) m/z : 278 ($M+H$)⁺.

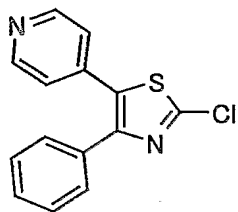
3) 表題化合物

上記2-ブロモ-1-フェニル-2-(4-ピリジル)エタノン臭化水素酸塩 (32.8 g) とチオウレア (14.10 g) とを用いて、参考例14の3)と同様の方法で表題化合物 (21.47 g, 93%) を固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 5.12 (2H, br), 7.09 (2H, d, $J=6.1\text{ Hz}$), 7.30-7.37 (3H, m), 7.40-7.50 (2H, m), 8.42 (2H, d, $J=6.1\text{ Hz}$).

MS (ESI) m/z : 253 (M)⁺.

[参考例19] 2-クロロ-4-フェニル-5-(4-ピリジル)チアゾール

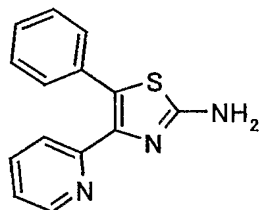


参考例18の4-フェニル-5-(4-ピリジル)チアゾール-2-イルアミン (0.305 g) を用いて、参考例3と同様の方法で表題化合物 (0.198 g, 61%) を固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.15-7.20 (2H, m), 7.27-7.39 (3H, m), 7.40-7.48 (2H, m), 8.57 (2H, br).

MS (ESI) m/z : 272 (M)⁺.

[参考例20] 5-フェニル-4-(2-ピリジル)チアゾール-2-イルアミン



1) 2-フェニル-1-(2-ピリジル)エタノン

2-ピコリノイルクロリド塩酸塩 (5.13 g) の塩化メチレン (150 ml) 溶液に、0℃でトリエチルアミン (16.2 ml) とN, O-ジメチルヒドロキシルアミン塩酸塩 (3.512 g) を加え、室温で4時間攪拌した。反応液に冷水とクロロホルムを加え分液した。さらに水層をクロロホルムで抽出し、合わせた有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。濾別後、溶媒を減圧下留去し得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム-アセトン) で精製しワインレブアミド体 (4.78 g, 100%) を油状物として得た。

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ : 3.41 (3H, s), 3.75 (3H, s), 7.36 (1H, t-like, J=4.9 Hz), 7.67 (1H, br), 7.78 (1H, t-like, J=4.9 Hz), 8.61 (1H, d, J=4.9 Hz).

MS (ESI) m/z : 167 (M+H)⁺.

このワインレブアミド体 (4.93 g) のテトラヒドロフラン (75 ml) 溶液に、0℃で2.0 M塩化ベンジルマグネシウムのテトラヒドロフラン溶液 (17.2 ml) を加え1時間攪拌した。反応液に0℃で飽和塩化アンモニウム水溶液とクロロホルムを加え分液した。さらに水層をクロロホルムで抽出し、合わせ

た有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。濾別後、溶媒を減圧下留去し得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン－酢酸エチル）で精製し、2－フェニル－1－（2－ピリジル）エタノン（2.92 g, 51%）を油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 4.55 (2H, s), 7.20–7.40 (5H, m), 7.43–7.51 (1H, m), 7.82 (1H, t-like, $J=7.8\text{ Hz}$), 8.04 (1H, d, $J=7.8\text{ Hz}$), 8.71 (1H, d-like, $J=3.9\text{ Hz}$).

MS (EI) m/z : 198 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

2) 2－ブロモ－2－フェニル－1－（2－ピリジル）エタノン臭化水素酸塩

上記2－フェニル－1－（2－ピリジル）エタノン（1.82 g）を用いて、参考例14の2）と同様の方法で臭化水素酸塩（3.29 g, 100%）を油状物として得た。

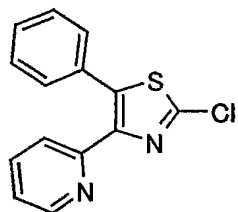
3) 表題化合物

上記2－ブロモ－2－フェニル－1－（2－ピリジル）エタノン臭化水素酸塩（33.5 g）とチオウレア（14.3 g）とを用いて、参考例14の3）と同様の方法で表題化合物（20.36 g, 86%）を固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 4.97 (2H, br), 7.13 (1H, dd, $J=7.6, 4.6\text{ Hz}$), 7.25–7.40 (6H, m), 7.50 (1H, t-like, $J=7.6\text{ Hz}$), 8.62 (1H, d-like, $J=4.6\text{ Hz}$).

MS (ESI) m/z : 253 (M^+).

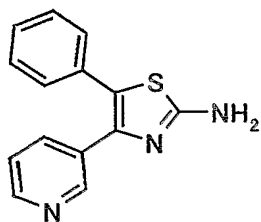
[参考例21] 2－クロロ－5－フェニル－4－（2－ピリジル）チアゾール



参考例 20 の 5-フェニル-4-(2-ピリジル)チアゾール-2-イルアミン (4.08 g) を用いて、参考例 3 と同様の方法で表題化合物 (3.00 g, 69%) を油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.10–7.40 (6H, m), 7.51 (1H, d-like, $J=7.8\text{ Hz}$), 7.61 (1H, dt-like, $J=7.8, 1.8\text{ Hz}$), 8.50–8.60 (1H, m).
 MS (ESI) m/z : 272 (M) $^+$.

[参考例 22] 5-フェニル-4-(3-ピリジル)チアゾール-2-イルアミン



1) 2-フェニル-1-(3-ピリジル)エタノン

ニコチノイルクロリド塩酸塩 (5.29 g) を用いて、参考例 20 の 1) と同様の方法で 2-フェニル-1-(3-ピリジル)エタノン (2.77 g, 47%) を油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 4.29 (2H, s), 7.20–7.42 (6H, m), 8.25 (1H, dt, $J=8.0, 1.7\text{ Hz}$), 8.75 (1H, dd, $J=4.9, 1.7\text{ Hz}$), 9.22 (1H, d, $J=$

1. 7 Hz).

MS (FAB) m/z : 198 ($M+H$)⁺.

2) 2-ブロモ-2-フェニル-1-(3-ピリジル)エタノン臭化水素酸塩

上記2-フェニル-1-(3-ピリジル)エタノン(1.77g)を用いて、参考例14の2)と同様の方法で臭化水素酸塩(3.20g, 100%)を得た。

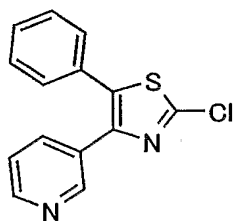
3) 表題化合物

上記2-ブロモ-2-フェニル-1-(3-ピリジル)エタノン臭化水素酸塩(25.54g)とチオウレア(10.99g)とを用いて、参考例14の3)と同様の方法で表題化合物(9.70g, 54%)を固体として得た。

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ : 5.00 (2H, br), 7.17 (1H, dd, $J=8.1, 4.9$ Hz), 7.20–7.37 (5H, m), 7.70–7.80 (1H, m), 8.45 (1H, d-like, $J=4.9$ Hz), 8.67 (1H, d, $J=2.2$ Hz).

MS (FAB) m/z : 254 ($M+H$)⁺.

[参考例23] 2-クロロ-5-フェニル-4-(3-ピリジル)チアゾール



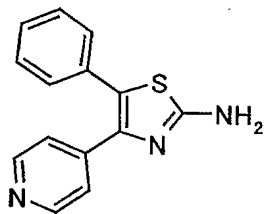
参考例22の5-フェニル-4-(3-ピリジル)チアゾール-2-イルアミン(2.934g)を用いて、参考例3と同様の方法で表題化合物(2.227g, 71%)を油状物として得た。

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ : 7.15–7.50 (6H, m), 7.82 (1H, d-like, $J=7.8$ Hz), 8.51 (1H, b

r), 8.69 (1H, br).

MS (ESI) m/z : 272 (M)⁺.

[参考例24] 5-フェニル-4-(4-ピリジル)チアゾール-2-イルアミン



1) 2-フェニル-1-(4-ピリジル)エタノン

イソニコチノイルクロリド塩酸塩 (5.26 g) を用いて、参考例20の1)と同様の方法で2-フェニル-1-(4-ピリジル)エタノン (1.35 g, 27%) を得た。

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ : 4.28 (2H, s), 7.10–7.50 (5H, m), 7.75 (2H, d, $J=5.4$ Hz), 8.78 (2H, d, $J=5.4$ Hz).

MS (ESI) m/z : 198 (M+H)⁺.

2) 2-ブロモ-2-フェニル-1-(4-ピリジル)エタノン臭化水素酸塩

上記2-フェニル-1-(4-ピリジル)エタノン (1.35 g) を用いて、参考例14の2)と同様の方法で臭化水素酸塩 (2.47 g, 100%) を固体として得た。

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ : 7.19 (1H, s), 7.40–7.60 (3H, m), 7.54 (2H, d-like, $J=7.1$ Hz), 8.06 (2H, d-like, $J=6.1$ Hz), 8.89 (2H, d-like, $J=6.1$ Hz).

MS (ESI) m/z : 278 (M+H)⁺.

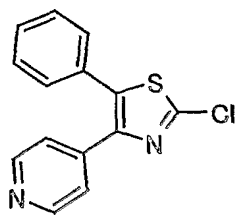
3) 表題化合物

上記 2-ブロモ-2-フェニル-1-(4-ピリジル) エタノン臭化水素酸塩 (11.42 g) とチオウレア (6.31 g) とを用いて、参考例 14 の 3) と同様の方法で表題化合物 (3.45 g, 43%) を固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 4.94 (2H, br), 7.20–7.45 (7H, m), 8.46 (2H, d-like, $J=6.1\text{ Hz}$).

MS (ESI) m/z : 253 (M^+).

[参考例 25] 2-クロロ-5-フェニル-4-(4-ピリジル) チアゾール

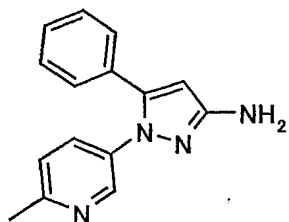


参考例 24 の 5-フェニル-4-(4-ピリジル) チアゾール-2-イルアミン (0.393 g) を用いて、参考例 3 と同様の方法で表題化合物 (0.211 g, 50%) を固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.30–7.48 (7H, m), 8.49 (2H, d, $J=6.1\text{ Hz}$).

MS (ESI) m/z : 273 ($\text{M}+\text{H}^+$).

[参考例 26] 1-(6-メチル-3-ピリジル)-5-フェニル-1H-ピラゾール-3-イルアミン



1) N-(6-メチル-3-ピリジル)カルバミド酸tert-ブチルエステル
6-メチルニコチン酸 (5.13 g) を用いて、参考例12と同様の方法でカルバミド酸tert-ブチルエステル体 (6.79 g, 87%) を固体として得た。

2) 5-ヒドラジノ-2-メチルピリジン

上記カルバミド酸tert-ブチルエステル体 (5.179 g) を用いて、参考例5と同様の方法で5-ヒドラジノ-2-メチルピリジン (0.84 g, 32%) を固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CD_3OD) δ : 2.38 (3H, s), 7.06 (1H, d, $J=8.3\text{ Hz}$), 7.21 (1H, dd, $J=8.3, 2.5\text{ Hz}$), 7.99 (1H, d, $J=2.5\text{ Hz}$).

LC-MSm/z: 124 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

3) 4,5-ジヒドロ-1-(6-メチル-3-ピリジル)-5-フェニル-1H-ピラゾール-3-イルアミン

上記5-ヒドラジノ-2-メチルピリジン (0.84 g) とケイ皮酸ニトリル (0.860 ml) を用いて、参考例4の1)と同様の方法で4,5-ジヒドロ-1-(6-メチル-3-ピリジル)-5-フェニル-1H-ピラゾール-3-イルアミン (0.7 g, 40%) を固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 2.38 (3H, s), 2.82 (1H, dd, $J=16.3, 8.7\text{ Hz}$), 3.30 (1H, dd, $J=16.3, 9.0\text{ Hz}$), 4.86 (1H, dd, $J=9.0, 8.7\text{ Hz}$),

6. 86 (1H, d, $J=8.6$ Hz), 7. 06 (1H, dd, $J=8.6$, 3. 0 Hz), 7. 20–7. 45 (5H, m), 8. 03 (1H, d, $J=3.0$ Hz).

MS (ESI) m/z : 253 (M+H)⁺.

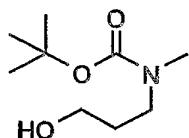
4) 表題化合物

上記4, 5-ジヒドロ-1-(6-メチル-3-ピリジル)-5-フェニル-1H-ピラゾール-3-イルアミン (0. 60 g) を用いて、参考例4の2)と同様の方法で表題化合物 (0. 472 g, 79%) を固体として得た。

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ : 2. 51 (3H, s), 3. 78 (2H, br), 5. 91 (1H, s), 7. 06 (1H, d, $J=8.3$ Hz), 7. 15–7. 33 (5H, m), 7. 44 (1H, dd, $J=8.3$, 2. 5 Hz), 8. 31 (1H, d, $J=2.5$ Hz).

MS (FAB) m/z : 251 (M+H)⁺.

[参考例27] N-(3-ヒドロキシプロピル)-N-メチルカルバミド酸 tert-ブチルエステル



1) 酢酸 3-tert-ブトキシカルボニルアミノプロピルエステル

N-(3-ヒドロキシプロピル)カルバミド酸 tert-ブチルエステル (3. 00 g) の塩化メチレン (60 ml) 溶液に、0℃でトリエチルアミン (7. 16 ml) と塩化アセチル (1. 83 ml) を滴下し、30分間攪拌した。反応液に水とクロロホルムを加え分液した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。濾別後、減圧下溶媒を留去し得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン-酢酸エチル) で精製し酢酸 3-tert-ブトキシカルボニルアミノプロピルエステル (3. 36 g, 90%) を油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.44 (9H, s), 1.79–1.85 (2H, m), 2.06 (3H, s), 3.18–3.23 (2H, m), 4.12–4.15 (2H, m), 4.70 (1H, m).

2) 酢酸3-(N-tert-ブトキシカルボニル-N-メチルアミノ)プロピルエステル

アルゴン雰囲気下、60%水素化ナトリウム(0.579 g)のN,N-ジメチルホルムアミド(26 ml)懸濁液に、室温で上記酢酸3-tert-ブトキシカルボニルアミノプロピルエステル(2.62 g)のN,N-ジメチルホルムアミド(26 ml)溶液を滴下し、20分間攪拌した。反応液に室温でヨウ化メチル(0.901 ml)を滴下し、5時間攪拌した。反応液に飽和塩化アンモニウム水溶液、水、及び酢酸エチルを加え分液した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。濾別後、減圧下溶媒を留去し得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン-酢酸エチル)で精製し酢酸3-(N-tert-ブトキシカルボニル-N-メチルアミノ)プロピルエステル(1.73 g, 62%)を油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.46 (9H, s), 1.82–1.88 (2H, m), 2.05 (3H, s), 2.85 (3H, s), 3.28–3.33 (2H, m), 4.07–4.10 (2H, m).

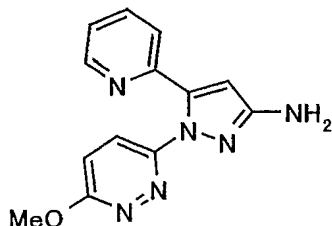
3) 表題化合物

上記3-(N-tert-ブトキシカルボニル-N-メチルアミノ)プロピルエステル(1.72 g)のメタノール(34 ml)溶液に、室温でナトリウムメトキシド(80.3 mg)を加え、室温で80分間攪拌した。反応液の溶媒を減圧下留去し得られた残渣に水とクロロホルムを加え分液した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。濾別後、減圧下溶媒を留去し表題化合物(1.41 g, 100%)を油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.47 (9H, s), 1.69

(2 H, m), 2.84 (3 H, s), 3.28–3.76 (4 H, m).

[参考例 28] 1-(6-メトキシ-3-ピリダジニル)-5-(2-ピリジル)-1H-ピラゾール-3-イルアミン

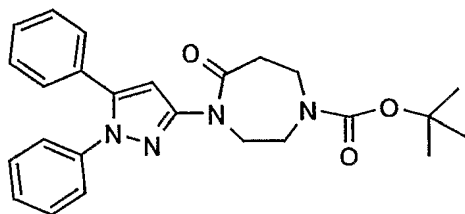


3-クロロ-6-ヒドラジドピリジン (3.61 g) と参考例 9 の 1) の 3-(2-ピリジル) アクリロニトリル (3.25 g) のメタノール (75 ml) 溶液に、ナトリウムメトキシド (2.70 g) を加え、アルゴン雰囲気下、75 時間加熱還流した。空冷後、反応液に水とクロロホルムを加え分液した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。濾別後、溶媒を減圧下留去し得られた残渣を塩化メチレン (75 ml) に溶解し、二酸化マンガン (3.0 g) を加え 8 時間加熱還流した。空冷後、反応液より固体を濾別し、濾液溶媒を減圧下留去した。得られた残渣をメタノール (25 ml) に溶解し、ナトリウムメトキシド (1.08 g) を加え、1 時間加熱還流した。空冷後、反応液に水とクロロホルムを加え分液した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。濾別後、溶媒を減圧下留去し得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム-メタノール) で精製し表題化合物 (0.878 g, 13%) を固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 3.87 (2 H, br s), 4.06 (3 H, s), 6.16 (1 H, s), 7.06 (1 H, d, $J=9.2$ Hz), 7.16–7.27 (1 H, m), 7.43–7.50 (1 H, m), 7.66–7.74 (1 H, m), 7.80 (1 H, d, $J=9.2$ Hz), 8.43–8.52 (1 H, m).

MS (ESI) m/z : 269 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

[実施例 1] 4- (1, 5-ジフェニル-1H-ピラゾール-3-イル) -5-オキソ-1, 4-ジアゼパン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル



1) N- (2-ヒドロキシエチル) -N- [2- [N' - (1, 5-ジフェニル-1H-ピラゾール-3-イル) カルバモイル] エチル] カルバミド酸 tert-ブチルエステル

アルゴン雰囲気下、室温で参考例 4 の 1, 5-ジフェニル-1H-ピラゾール-3-イルアミン (0.60 g) の塩化メチレン (6 ml) 溶液に 1.05 M トリメチルアルミニウム-ヘキサン溶液 (2.68 ml) を滴下し、15 分間攪拌した。反応液に参考例 1 の 7-オキソ-1, 4-オキサゼパン 4-カルボン酸 tert-ブチルエステル (0.549 g) の塩化メチレン (6 ml) 溶液を滴下し、66 時間攪拌した。反応液に水を加え生じた固体をセライトを用いて濾別し、濾液に水とクロロホルムを加え分液した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。濾別後、減圧下溶媒を留去し得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム-メタノール) で精製しカルバミド酸 tert-ブチルエステル体 (0.955 g, 83%) をアモルファスとして得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.42-1.46 (9H, m), 2.58 (2H, m), 3.39-3.41 (2H, m), 3.60-3.63 (2H, m), 3.77 (2H, m), 7.00-7.03 (1H, m), 7.22-7.34 (10H, m), 8.77 (1H, s).

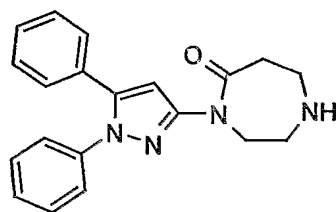
MS (EI) m/z : 450 (M^+).

2) 表題化合物

上記N-(2-ヒドロキシエチル)-N-[2-[N'-(1,5-ジフェニル-1H-ピラゾール-3-イル)カルバモイル]エチル]カルバミド酸tert-ブチルエステル(0.943g)のテトラヒドロフラン(19ml)溶液に、室温でトリ-n-ブチルホスフィン(0.574ml)とアゾジカルボン酸ジイソプロピル(0.588ml)を滴下し17時間攪拌した。反応溶媒を減圧下留去し得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(トルエン-アセトン)で精製し表題化合物(0.312g, 34%)をアモルファスとして得た。¹H-NMR(400MHz, CDCl₃) δ: 1.49(9H, s), 2.87-2.89(2H, m), 3.71-3.74(2H, m), 3.77-3.79(2H, m), 4.28-4.30(2H, m), 7.05(1H, s), 7.16-7.35(10H, m).

MS(EI) m/z: 432 (M⁺).

[実施例2] 4-(1,5-ジフェニル-1H-ピラゾール-3-イル)-1,4-ジアゼパン-5-オン

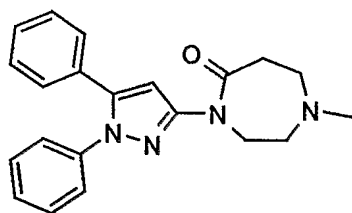


実施例1の4-(1,5-ジフェニル-1H-ピラゾール-3-イル)-5-オキソ-1,4-ジアゼパン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル(0.292g)の塩化メチレン(5.8ml)溶液に、室温でトリフルオロ酢酸(2.9ml)を加え30分間攪拌した。減圧下、反応溶媒を留去し得られた残渣に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液とクロロホルムを加え分液した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。濾別後、減圧下溶媒を留去し表題化合物(0.247g)をアモルファスとして得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 2.88–2.91 (2H, m), 3.09–3.15 (4H, m), 4.29–4.31 (2H, m), 7.06 (1H, s), 7.23–7.34 (10H, m).

MS (EI) m/z : 332 (M^+).

[実施例3] 4-(1,5-ジフェニル-1H-ピラゾール-3-イル)-1,4-ジアゼパン-5-オン

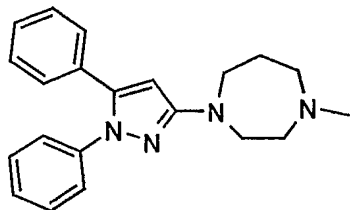


実施例2の4-(1,5-ジフェニル-1H-ピラゾール-3-イル)-1,4-ジアゼパン-5-オン (0.241 g) のエタノール (4.8 ml) 溶液に、室温で酢酸 (0.193 ml) と35%ホルムアルデヒド液 (0.290 g) を加え10分間攪拌した。反応液にシアノ水素化ホウ素ナトリウム (50.9 mg) を加え1時間攪拌した。反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液とクロロホルムを加え分液した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。濾別後、減圧下溶媒を留去し得られた残渣をシリカゲル薄層クロマトグラフィー (クロロホルム-7規定アンモニア/メタノール溶液) で精製し表題化合物 (0.229 g, 98%) を固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 2.38 (3H, s), 2.69–2.77 (4H, m), 2.90–2.93 (2H, m), 4.33–4.34 (2H, m), 7.07 (1H, s), 7.23–7.34 (10H, m).

MS (EI) m/z : 346 (M^+).

[実施例4] 1-(1,5-ジフェニル-1H-ピラゾール-3-イル)-4-メチル-1,4-ジアゼパン



1) 表題化合物

アルゴン雰囲気下、実施例3の4-(1,5-ジフェニル-1H-ピラゾール-3-イル)-1-メチル-1,4-ジアゼパン-5-オン(0.20g)のテトラヒドロフラン(4ml)溶液に、室温でボラン-硫化ジメチル錯体(0.329ml)を滴下し30分間攪拌後、15時間加熱還流した。空冷後、メタノール(2ml)を加え2時間加熱還流した。空冷後、反応液に1規定塩酸水溶液(1.73ml)を加え30分間攪拌した。反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液とクロロホルムを加え分液した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。濾別後、減圧下溶媒を留去し得られた残渣をシリカゲル薄層クロマトグラフィー(クロロホルム-7規定アンモニア/メタノール溶液)で精製し表題化合物(0.130g, 68%)を油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 1.99-2.05 (2H, m), 2.40 (3H, s), 2.64-2.67 (2H, m), 2.72-2.74 (2H, m), 3.55-3.58 (2H, m), 3.65-3.68 (2H, m), 5.84 (1H, s), 7.14-7.29 (10H, m).
 $\text{MS (EI) } m/z$: 332 (M^+).

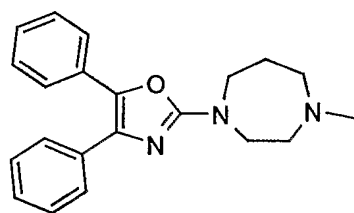
2) 表題化合物の塩酸塩

上記1-(1,5-ジフェニル-1H-ピラゾール-3-イル)-4-メチル-1,4-ジアゼパン(0.122g)を1規定塩酸-エタノール溶液(1.83ml)に溶解し室温で13時間攪拌した。減圧下、反応溶媒を留去し得られた固体をジエチルエーテルで洗浄後、乾燥し表題化合物の塩酸塩(0.105g,

74%)を固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CD_3OD) δ : 2.27–2.31 (2H, m), 2.97 (3H, s), 3.30–4.05 (8H, m), 7.24–7.39 (10H, m).

〔実施例5〕 1-(4,5-ジフェニルオキサゾール-2-イル)-4-メチル-1,4-ジアゼパン



1) 表題化合物

参考例3の2-クロロ-4,5-ジフェニルオキサゾール(95.6mg)の1,4-ジオキサン(2ml)溶液に、室温で炭酸カリウム(0.155g)とN-メチルホモピペラジン(0.279ml)を加え、100℃で14時間攪拌した。空冷後、反応液に水とクロロホルムを加え分液した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。濾別後、減圧下溶媒を留去し得られた残渣をシリカゲル薄層クロマトグラフィー(クロロホルム-7規定アンモニア/メタノール溶液)で精製し表題化合物(0.110g, 88%)を油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 2.00–2.06 (2H, m), 2.41 (3H, s), 2.64–2.66 (2H, m), 2.73–2.76 (2H, m), 3.75–3.78 (2H, m), 3.81–3.84 (2H, m), 7.17–7.38 (6H, m), 7.46–7.49 (2H, m), 7.62–7.65 (2H, m).

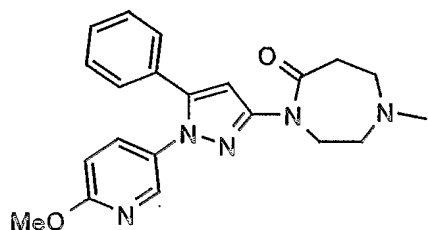
MS (EI) m/z : 333 (M^+).

2) 表題化合物の塩酸塩

上記 1 - (4, 5 - ジフェニルオキサゾール - 2 - イル) - 4 - メチル - 1, 4 - ジアゼパン (0. 104 g) を用いて、実施例 4 の 2) と同様の方法で表題化合物の塩酸塩 (0. 102 g, 77%) を固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CD_3OD) δ : 2. 40 (2H, m), 3. 00 (3H, s), 3. 30 - 3. 92 (6H, m), 4. 04 - 4. 10 (1H, m), 4. 24 - 4. 28 (1H, m), 7. 35 - 7. 39 (3H, m), 7. 48 - 7. 51 (5H, m), 7. 58 - 7. 61 (2H, m).

[実施例 6] 4 - [1 - (6 - メトキシ - 3 - ピリジル) - 5 - フェニル - 1H - ピラゾール - 3 - イル] - 1 - メチル - 1, 4 - ジアゼパン - 5 - オン



1) N - [1 - (6 - メトキシ - 3 - ピリジル) - 5 - フェニル - 1H - ピラゾール - 3 - イル] アクリルアミド

参考例 6 の 1 - (6 - メトキシ - 3 - ピリジル) - 5 - フェニル - 1H - ピラゾール - 3 - イルアミン (2. 0 g) の塩化メチレン (40 ml) 溶液に、室温でトリエチルアミン (2. 30 ml) と塩化 3 - クロロプロピオン (0. 789 ml) を滴下し、室温で 150 分間攪拌した。反応液に水とクロロホルムを加え分液した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。濾別後、減圧下溶媒を留去しアクリルアミド体 (2. 51 g, 100%) をアモルファスとして得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 3. 91 (3H, s), 5. 69 - 5. 71 (1H, m), 6. 08 - 6. 15 (1H, m), 6. 39 - 6. 43 (1H, m), 6. 70 - 6. 72 (1H, m), 7. 13 (1H, s), 7. 25 - 7. 36 (5H, m), 7. 46 - 7. 49 (1H, m), 8. 07

− 8.08 (1H, m), 8.52 (1H, s).

MS (EI) m/z : 320 (M^+).

2) 3-[N'-(2-ヒドロキシエチル)-N'-メチルアミノ]-N-[1-(6-メトキシ-3-ピリジル)-5-フェニル-1H-ピラゾール-3-イル]プロピオンアミド

上記N-[1-(6-メトキシ-3-ピリジル)-5-フェニル-1H-ピラゾール-3-イル]アクリルアミド (2.50 g) のテトラヒドロフラン (50 ml) 溶液に、室温でN-メチルエタノールアミン (1.45 ml) を加え12時間加熱還流した。空冷後、反応液に水とクロロホルムを加え分液した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。濾別後、減圧下溶媒を留去し得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム-メタノール) で精製しプロピオンアミド体 (2.64 g, 89%) をアモルファスとして得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 2.42 (3H, s), 2.52-2.55 (2H, m), 2.67-2.69 (2H, m), 2.77-2.80 (2H, m), 3.74-3.76 (2H, m), 3.90 (3H, s), 6.70 (1H, d, $J=8.8\text{ Hz}$), 6.97 (1H, s), 7.22-7.34 (6H, m), 7.46-7.49 (1H, m), 8.01 (1H, d, $J=2.4\text{ Hz}$).

MS (FAB) m/z : 396 ($M+H$) $^+$.

3) 表題化合物

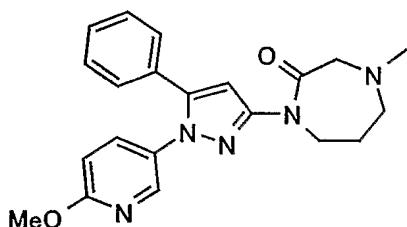
上記3-[N'-(2-ヒドロキシエチル)-N'-メチルアミノ]-N-[1-(6-メトキシ-3-ピリジル)-5-フェニル-1H-ピラゾール-3-イル]プロピオンアミド (2.63 g) を用いて、実施例1の2)と同様の方法で表題化合物 (1.16 g, 46%) をアモルファスとして得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 2.38 (3H, s), 2.69-2.75 (4H, m), 2.90-2.93 (2H, m), 3.93 (3H,

s), 4.30–4.31 (2H, m), 6.70 (1H, d, $J=8.8$ Hz), 7.07 (1H, s), 7.23–7.32 (5H, m), 7.46–7.49 (1H, m), 8.07 (1H, m).

MS (EI) m/z : 377 (M^+).

[実施例7] 1-[1-(6-メトキシ-3-ピリジル)-5-フェニル-1H-ピラゾール-3-イル]-4-メチル-1,4-ジアゼパン-2-オン



1) 2-クロロ-N-[1-(6-メトキシ-3-ピリジル)-5-フェニル-1H-ピラゾール-3-イル]アセトアミド

参考例6の1-(6-メトキシ-3-ピリジル)-5-フェニル-1H-ピラゾール-3-イルアミン (0.40 g) の塩化メチレン (8 ml) 溶液に、室温でトリエチルアミン (0.461 ml) と塩化クロロアセチル (0.134 ml) を滴下し2時間攪拌した。さらに塩化クロロアセチル (0.048 ml) を追加し30分間攪拌した。反応液に水とクロロホルムを加え分液した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。濾別後、減圧下溶媒を留去しアセトアミド体 (0.498 g, 97%) をアモルファスとして得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 3.94 (3H, s), 4.22 (2H, s), 6.73 (1H, d, $J=8.4$ Hz), 7.04 (1H, s), 7.24–7.38 (5H, m), 7.47–7.50 (1H, m), 8.06–8.07 (1H, m), 8.82 (1H, s).

MS (EI) m/z : 342 (M^+).

2) 2-[N'-(3-ヒドロキシプロピル)アミノ]-N-[1-(6-メト

キシ-3-ピリジル)-5-フェニル-1H-ピラゾール-3-イル] アセトアミド

上記2-クロロ-N-[1-(6-メトキシ-3-ピリジル)-5-フェニル-1H-ピラゾール-3-イル] アセトアミド (0.491 g) と炭酸カリウム (0.475 g)、およびヨウ化ナトリウム (0.043 mg) のアセトニトリル (9.8 ml) 懸濁液に、室温で3-アミノ-1-プロパノール (0.131 ml) を加え60時間加熱還流した。空冷後、反応液に水とクロロホルムを加え分液した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。濾別後、減圧下溶媒を留去し2-[N'-(3-ヒドロキシプロピル) アミノ]-N-[1-(6-メトキシ-3-ピリジル)-5-フェニル-1H-ピラゾール-3-イル] アセトアミド (0.555 g, 100%) を固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.83 (2H, m), 2.82-2.86 (2H, m), 3.43-3.44 (2H, m), 3.80-3.83 (2H, m), 3.92 (3H, s), 6.71 (1H, d, $J=8.8$ Hz), 7.07 (1H, s), 7.20-7.34 (5H, m), 7.46-7.49 (1H, m), 8.07 (1H, m), 9.70 (1H, s).

MS (EI) m/z : 381 (M^+).

3) 2-[N'-(3-ヒドロキシプロピル)-N'-メチルアミノ]-N-[1-(6-メトキシ-3-ピリジル)-5-フェニル-1H-ピラゾール-3-イル] アセトアミド

上記2-[N'-(3-ヒドロキシプロピル) アミノ]-N-[1-(6-メトキシ-3-ピリジル)-5-フェニル-1H-ピラゾール-3-イル] アセトアミド (0.545 g) を用いて、実施例3と同様の方法でN-メチル体 (0.532 g, 94%) を油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.74-1.81 (2H, m), 2.39 (3H, s), 2.62-2.65 (2H, m), 3.20 (2

H, s), 3.78–3.81 (2H, m), 3.93 (3H, s), 6.71 (1H, d, $J=8.8$ Hz), 7.07 (1H, s), 7.22–7.34 (5H, m), 7.46–7.49 (1H, m), 8.06 (1H, d, $J=2.8$ Hz), 9.74 (1H, s).

MS (EI) m/z : 395 (M^+).

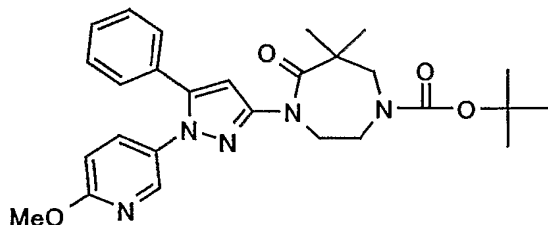
4) 表題化合物

上記2-[N'-(3-ヒドロキシプロピル)-N'-メチルアミノ]-N-[1-(6-メトキシ-3-ピリジル)-5-フェニル-1H-ピラゾール-3-イル]アセトアミド(0.517g)を用いて、実施例1の2)と同様の方法で表題化合物(0.153g, 31%)を油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.96 (2H, m), 2.50 (3H, s), 2.97–3.00 (2H, m), 3.67 (2H, m), 3.92 (3H, s), 4.24 (2H, m), 6.70 (1H, d, $J=8.8$ Hz), 7.06 (1H, s), 7.24–7.33 (5H, m), 7.47–7.50 (1H, m), 8.09 (1H, m).

MS (EI) m/z : 377 (M^+).

[実施例8] 4-[1-(6-メトキシ-3-ピリジル)-5-フェニル-1H-ピラゾール-3-イル]-6,6-ジメチル-5-オキソ-1,4-ジアゼパン-1-カルボン酸 *tert*-ブチルエステル



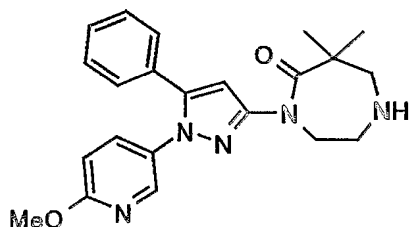
参考例6の1-(6-メトキシ-3-ピリジル)-5-フェニル-1H-ピラゾール-3-イルアミン(0.539g)と参考例7の6,6-ジメチル-7-

オキソー 1, 4-オキサゼパン-4-カルボン酸 *tert*-ブチルエステル (0.492 g) を用いて、実施例 1 と同様の方法で表題化合物 (0.402 g, 40%) をアモルファスとして得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.37 (6H, s), 1.48–1.49 (9H, m), 3.55–3.59 (2H, m), 3.72 (2H, m), 3.93 (3H, s), 4.33 (2H, m), 6.71 (1H, d, $J=8.8\text{ Hz}$), 6.91–6.95 (1H, m), 7.22–7.32 (5H, m), 7.48 (1H, d, $J=8.4\text{ Hz}$), 8.07 (1H, m).

MS (EI) m/z : 491 (M^+).

[実施例 9] 4-[1-(6-メトキシ-3-ピリジル)-5-フェニル-1H-ピラゾール-3-イル]-6, 6-ジメチル-1, 4-ジアゼパン-5-オン

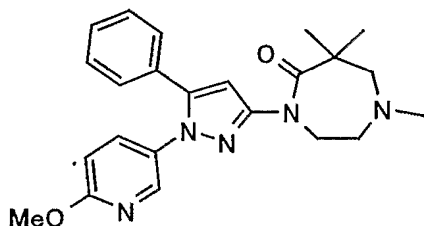


実施例 8 の 4-[1-(6-メトキシ-3-ピリジル)-5-フェニル-1H-ピラゾール-3-イル]-6, 6-ジメチル-5-オキソー 1, 4-ジアゼパン-1-カルボン酸 *tert*-ブチルエステル (0.391 g) を用いて、実施例 2 と同様の方法で表題化合物 (0.315 g, 100%) をアモルファスとして得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.26–1.36 (6H, m), 2.88 (2H, m), 3.11–3.13 (2H, m), 3.92 (3H, s), 4.27 (2H, m), 6.70 (1H, d, $J=8.8\text{ Hz}$), 6.92 (1H, s), 7.22–7.31 (5H, m), 7.48 (1H, d, $J=8.8, 2.8\text{ Hz}$), 8.07 (1H, d, $J=2.8\text{ Hz}$).

MS (EI) m/z : 391 (M^+).

[実施例10] 4-[1-(6-メトキシ-3-ピリジル)-5-フェニル-1H-ピラゾール-3-イル]-1,6,6-トリメチル-1,4-ジアゼパン-5-オン



実施例9の4-[1-(6-メトキシ-3-ピリジル)-5-フェニル-1H-ピラゾール-3-イル]-6,6-ジメチル-1,4-ジアゼパン-5-オン (0.305 g) を用いて、実施例3と同様の方法で表題化合物 (85.3 mg, 51%) を固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.39 (6H, s), 2.39 (3H, s), 2.48 (2H, m), 2.70 (2H, m), 3.92 (3H, s), 4.33 (2H, m), 6.70 (1H, d, $J=8.8\text{ Hz}$), 6.96 (1H, s), 7.22-7.31 (5H, m), 7.48 (1H, d, $J=8.8, 2.4\text{ Hz}$), 8.07 (1H, d, $J=2.4\text{ Hz}$).

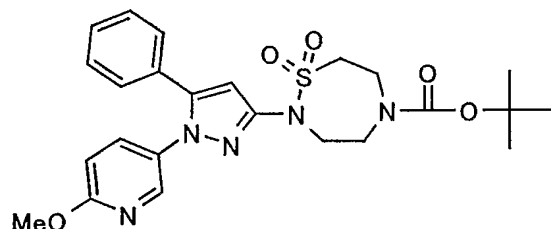
MS (EI) m/z : 405 (M^+).

元素分析: $\text{C}_{23}\text{H}_{27}\text{N}_5\text{O}_2 \cdot 0.4\text{H}_2\text{O}$ として

理論値: C: 66.94%, H: 6.79%, N: 16.97%.

実測値: C: 67.17%, H: 6.85%, N: 16.62%.

[実施例11] 2-[1-(6-メトキシ-3-ピリジル)-5-フェニル-1H-ピラゾール-3-イル]-1,1-ジオキソ-1,2,5-チアジアゼパン-5-カルボン酸 tert-ブチルエステル



1) エテンスルホン酸 [1- (6-メトキシ-3-ピリジル) -5-フェニル-1H-ピラゾール-3-イル] アミド

参考例6の1- (6-メトキシ-3-ピリジル) -5-フェニル-1H-ピラゾール-3-イルアミン (0.30 g) の塩化メチレン (6 ml) 溶液に、0℃でピリジン (0.228 ml) を加え、塩化2-クロロエタンスルホニル (0.118 ml) を滴下し、1.5時間攪拌した。反応液に水とクロロホルムを加え分液した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。濾別後、減圧下溶媒を留去し得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン-酢酸エチル) で精製しエテンスルホン酸 [1- (6-メトキシ-3-ピリジル) -5-フェニル-1H-ピラゾール-3-イル] アミド (0.275 g, 68%) をアモルファスとして得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 3.92 (3H, s), 6.00 (1H, d, $J=10\text{ Hz}$), 6.37 (1H, d, $J=16.4\text{ Hz}$), 6.48 (1H, s), 6.66 (1H, d, $J=10\text{ Hz}$), 6.71 (1H, d, $J=8.8\text{ Hz}$), 7.20-7.44 (5H, m), 7.47 (1H, d, $J=8.8, 2.8\text{ Hz}$), 8.05 (1H, d, $J=2.8\text{ Hz}$).

MS (EI) m/z : 356 (M^+).

2) N- (2-ヒドロキシエチル) -N- [2- [1- (6-メトキシ-3-ピリジル) -5-フェニル-1H-ピラゾール-3-イルスルファモイル] エチル] カルバミド酸 tert-ブチルエステル

エテンスルホン酸 [1- (6-メトキシ-3-ピリジル) -5-フェニル-1

H-ピラゾール-3-イル] アミド (0.271 g) のテトラヒドロフラン (5.4 ml) 溶液に、室温で2-アミノエタノール (0.055 ml) を滴下し、15時間加熱還流した。空冷後、*tert*-ブチルジカルボナート (0.199 g) のテトラヒドロフラン (5.4 ml) 溶液を加え、さらにトリエチルアミン (0.254 ml) と水 (5.4 ml) を加え7時間攪拌した。反応液に水とクロロホルムを加え分液した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。濾別後、減圧下溶媒を留去し得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム-メタノール) で精製しカルバミド酸 *tert*-ブチルエステル体 (0.406 g, 100%) をアモルファスとして得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.45 (9H, s), 3.39 (2H, m), 3.55 (2H, m), 3.69–3.97 (4H, m), 3.93 (3H, s), 6.51 (1H, s), 6.71 (1H, d, $J=8.8$ Hz), 7.21–7.34 (5H, m), 7.47–7.51 (1H, m), 8.03–8.05 (1H, m).

MS (EI) m/z : 517 (M^+).

3) 表題化合物

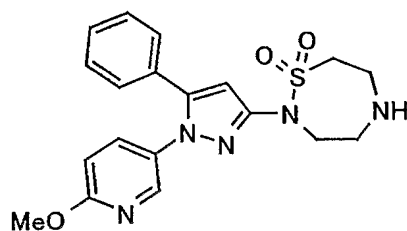
上記N-(2-ヒドロキシエチル)-N-[2-[1-(6-メトキシ-3-ピリジル)-5-フェニル-1H-ピラゾール-3-イルスルファモイル]エチル]カルバミド酸 *tert*-ブチルエステル (0.398 g) を用いて、実施例1の2)と同様の方法で表題化合物 (0.290 g, 76%) をアモルファスとして得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.37 (9/2H, s), 1.41 (9/2H, s), 3.61–3.78 (4H, m), 3.86–3.94 (2H, m), 3.93 (3H, s), 4.02–4.07 (2H, m), 6.54 (1/2H, s), 6.56 (1/2H, s), 6.70–6.73 (1H, m), 7.14–7.34 (5H, m), 7.46–7.57 (1H,

m), 8.07 (1H, d, $J=2.8$ Hz).

MS (EI) m/z : 499 (M^+).

[実施例12] 2-[1-(6-メトキシ-3-ピリジル)-5-フェニル-1H-ピラゾール-3-イル]-1,2,5-チアジアゼパン-1,1-ジオキシド



1) 表題化合物

実施例11の2-[1-(6-メトキシ-3-ピリジル)-5-フェニル-1H-ピラゾール-3-イル]-1,1-ジオキソ-1,2,5-チアジアゼパン-5-カルボン酸tert-ブチルエステル(0.283g)を用いて、実施例2と同様の方法で表題化合物(0.226g, 100%)をアモルファスとして得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 3.22-3.25 (2H, m), 3.36-3.39 (2H, m), 3.46-3.49 (2H, m), 3.89-3.92 (2H, m), 3.94 (3H, s), 6.63 (1H, s), 6.71 (1H, d, $J=8.8$ Hz), 7.23-7.34 (5H, m), 7.45-7.48 (1H, m), 8.09 (1H, d, $J=2.8$ Hz).

MS (EI) m/z : 399 (M^+).

2) 表題化合物の塩酸塩

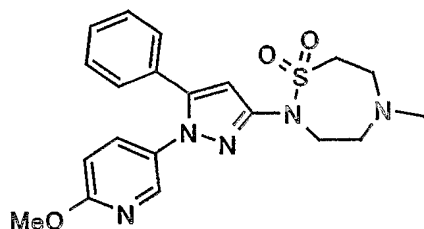
表題化合物(0.149g)のジエチルエーテル(6ml)溶液に、0℃で1規定塩酸-エタノール溶液(0.373ml)を滴下し10分間攪拌した。生じ

た固体を濾取後乾燥し、表題化合物の塩酸塩（0.138 g, 84%）を固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ （400 MHz, CD_3OD ） δ : 3.69–3.89（6 H, m）, 3.91（3 H, s）, 4.18–4.21（2 H, m）, 6.66（1 H, s）, 6.80–6.82（1 H, m）, 7.26–7.30（2 H, m）, 7.34–7.40（3 H, m）, 7.62–7.65（1 H, m）, 8.07–8.08（1 H, m）.

MS（EI） m/z : 399（ M^+ ）.

〔実施例13〕 2-〔1-（6-メトキシ-3-ピリジル）-5-フェニル-1H-ピラゾール-3-イル〕-5-メチル-1, 2, 5-チアジアゼパン-1, 1-ジオキシド



1) 表題化合物

実施例12の2-〔1-（6-メトキシ-3-ピリジル）-5-フェニル-1H-ピラゾール-3-イル〕-1, 2, 5-チアジアゼパン-1, 1-ジオキシド（67.2 mg）を用いて、実施例3と同様の方法で表題化合物（69.4 mg, 100%）を油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ （400 MHz, CDCl_3 ） δ : 2.52（3 H, s）, 3.07–3.10（2 H, m）, 3.15–3.18（2 H, m）, 3.55–3.58（2 H, m）, 3.93（3 H, s）, 3.97–4.00（2 H, m）, 6.62（1 H, s）, 6.70（1 H, d, $J=8.8\text{ Hz}$ ）, 7.23–7.34（5 H, m）, 7.47（1 H, dd, $J=8.8, 2.8\text{ Hz}$ ）,

8. 10 (1H, d, $J=2.8$ Hz).

MS (EI) m/z : 413 (M^+).

2) 表題化合物の塩酸塩

上記2-[1-(6-メトキシ-3-ピリジル)-5-フェニル-1H-ピラゾール-3-イル]-5-メチル-1,2,5-チアジアゼパン-1,1-ジオキシド(67.4mg)を用いて、実施例12の2)と同様の方法で表題化合物の塩酸塩(42.3mg, 54%)を固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CD_3OD) δ : 3.05 (3H, s), 3.79-3.95 (6H, m), 3.91 (3H, s), 4.21-4.22 (2H, m), 6.66 (1H, s), 6.80-6.83 (1H, m), 7.26-7.41 (5H, m), 7.61-7.64 (1H, m), 8.06-8.07 (1H, m).

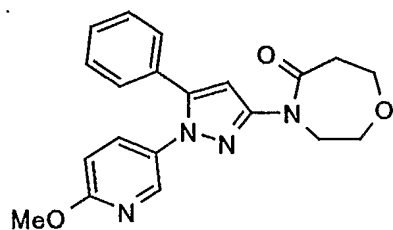
MS (FAB) m/z : 414 ($M+H$) $^+$.

元素分析: $\text{C}_{20}\text{H}_{23}\text{N}_5\text{O}_3\text{S} \cdot \text{HCl} \cdot 1.5\text{H}_2\text{O}$ として

理論値: C: 50.36%, H: 5.71%, N: 14.68%, S: 6.72%, Cl: 7.43%.

実測値: C: 50.53%, H: 5.75%, N: 14.57%, S: 6.75%, Cl: 7.14%.

[実施例14] 4-[1-(6-メトキシ-3-ピリジル)-5-フェニル-1H-ピラゾール-3-イル]-1,4-オキサゼパン-5-オン



1) 3-(2-ヒドロキシエトキシ)-N-[1-(6-メトキシ-3-ピリジ

ル) - 5 - フェニル - 1H - ピラゾール - 3 - イル] プロピオンアミド

アルゴン雰囲気下、実施例6の1)のN-[1-(6-メトキシ-3-ピリジル)-5-フェニル-1H-ピラゾール-3-イル]アクリルアミド(0.429g)のテトラヒドロフラン(8.6ml)溶液に、室温でエチレングリコール(1.48ml)と40%水酸化ベンジルトリメチルアンモニウムメタノール溶液(0.056ml)を加え、6時間加熱還流した。空冷後、反応液に水とクロロホルムを加え分液した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。濾別後、減圧下溶媒を留去し得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム-メタノール)で精製しプロピオンアミド体(0.495g, 97%)を油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 2.65-2.68 (2H, m), 3.16-3.19 (1H, m), 3.66-3.68 (2H, m), 3.78-3.92 (4H, m), 3.92 (3H, s), 6.70 (1H, d, $J=8.8\text{ Hz}$), 7.01 (1H, s), 7.23-7.34 (5H, m), 7.44-7.46 (1H, m), 8.05 (1H, d, $J=2.4\text{ Hz}$), 9.09 (1H, s).

MS (EI) m/z : 382 (M^+).

2) 表題化合物

上記3-(2-ヒドロキシエトキシ)-N-[1-(6-メトキシ-3-ピリジル)-5-フェニル-1H-ピラゾール-3-イル]プロピオンアミド(0.486g)を用いて、実施例1の2)と同様の方法で表題化合物(98.0mg, 21%)を固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 2.97-3.00 (2H, m), 3.91-3.95 (4H, m), 3.93 (3H, s), 4.35-4.37 (2H, m), 6.69-6.72 (1H, m), 7.08 (1H, s), 7.24-7.34 (5H, m), 7.46-7.48 (1H, m),

8.07 (1H, m).

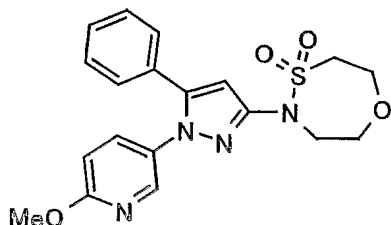
MS (EI) m/z : 364 (M^+).

元素分析: $C_{20}H_{20}N_4O_3 \cdot 0.3H_2O$ として

理論値: C: 64.96%, H: 5.61%, N: 15.15%.

実測値: C: 65.15%, H: 5.57%, N: 14.92%.

[実施例15] 5-[1-(6-メトキシ-3-ピリジル)-5-フェニル-1H-ピラゾール-3-イル]-1,4,5-オキサチアゼパン-4,4-ジオキシド



1) 2-(2-ヒドロキシエトキシ)エタンスルホン酸[1-(6-メトキシ-3-ピリジル)-5-フェニル-1H-ピラゾール-3-イル]アミド

実施例11の1)のエタンスルホン酸[1-(6-メトキシ-3-ピリジル)-5-フェニル-1H-ピラゾール-3-イル]アミド(0.518g)を用いて、実施例14の1)と同様の方法で2-(2-ヒドロキシエトキシ)エタンスルホン酸[1-(6-メトキシ-3-ピリジル)-5-フェニル-1H-ピラゾール-3-イル]アミド(0.585g, 96%)をアモルファスとして得た。

1H -NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ : 3.40-3.42 (2H, m), 3.59-3.61 (2H, m), 3.71-3.74 (2H, m), 3.92 (3H, s), 3.97-3.99 (2H, m), 6.59 (1H, s), 6.73 (1H, d, $J=8.8$ Hz), 7.17-7.36 (5H, m), 7.47-7.50 (1H, m), 8.02-8.03 (1H, m).

MS (EI) m/z : 418 (M^+).

2) 表題化合物

上記2-(2-ヒドロキシエトキシ)エタンスルホン酸[1-(6-メトキシ-3-ピリジル)-5-フェニル-1H-ピラゾール-3-イル]アミド(0.549g)を用いて、実施例1の2)と同様の方法で表題化合物(0.185g, 35%)を固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 3.60-3.63 (2H, m), 3.93 (3H, s), 4.07-4.10 (4H, m), 4.20-4.23 (2H, m), 6.64 (1H, s), 6.70 (1H, d, $J=8.8\text{ Hz}$), 7.23-7.34 (5H, m), 7.46-7.49 (1H, m), 8.09 (1H, d, $J=2.8\text{ Hz}$).

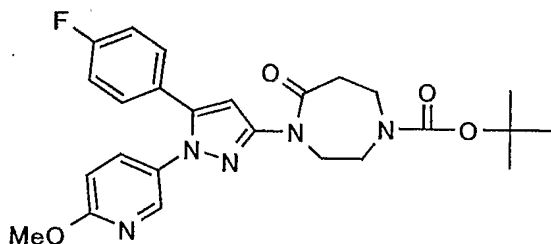
MS (EI) m/z : 400 (M^+).

元素分析: $\text{C}_{19}\text{H}_{20}\text{N}_4\text{O}_4\text{S} \cdot 0.3\text{H}_2\text{O}$ として

理論値: C: 56.23%, H: 5.12%, N: 13.80%, S: 7.90%.

実測値: C: 56.10%, H: 4.94%, N: 13.55%, S: 7.90%.

[実施例16] 4-[5-(4-フルオロフェニル)-1-(6-メトキシ-3-ピリジル)-1H-ピラゾール-3-イル]-5-オキソ-1,4-ジアゼパン-1-カルボン酸 *tert*-ブチルエステル



1) N-[5-(4-フルオロフェニル)-1-(6-メトキシ-3-ピリジ

ル) - 1H-ピラゾール-3-イル] アクリルアミド

参考例8の5-(4-フルオロフェニル)-1-(6-メトキシ-3-ピリジ
ル)-1H-ピラゾール-3-イルアミン(0.60g)を用いて、実施例6の
1)と同様の方法でアクリルアミド体(0.783g, 100%)を固体として
得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 3.93 (3H, s), 5.73
(1H, d, $J=10.4\text{Hz}$), 6.06-6.20 (1H, m), 6.40
-6.44 (1H, m), 6.73 (1H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 7.00-
7.10 (3H, m), 7.22-7.26 (2H, m), 7.45-7.48
(1H, m), 8.04 (1H, d, $J=2.8\text{Hz}$), 8.35 (1H,
s).

MS (EI) m/z : 338 (M^+).

2) [2-[5-(4-フルオロフェニル)-1-(6-メトキシ-3-ピリジ
ル)-1H-ピラゾール-3-イルカルバモイル] エチル]-N-(2-ヒドロ
キシエチル)カルバミド酸tert-ブチルエステル

上記N-[5-(4-フルオロフェニル)-1-(6-メトキシ-3-ピリジ
ル)-1H-ピラゾール-3-イル]アクリルアミド(0.776g)を用い
て、実施例11の2)と同様の方法でカルバミド酸tert-ブチルエステル体
(0.913g, 87%)をアモルファスとして得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 1.41 (9H, s), 2.66
(2H, m), 3.43 (2H, m), 3.64-3.67 (2H, m), 3.
80 (2H, m), 3.93 (3H, s), 6.71-6.73 (1H, m),
6.99-7.04 (3H, m), 7.18-7.24 (2H, m), 7.42
-7.45 (1H, m), 8.01 (1H, m), 8.78 (1H, s).

MS (EI) m/z : 499 (M^+).

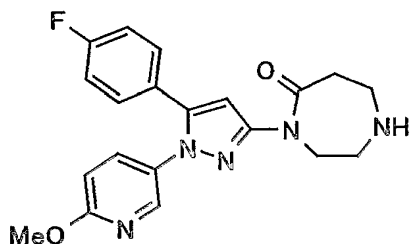
3) 表題化合物

上記カルバミド酸 *tert*-ブチルエステル体 (0.906 g) を用いて、実施例 1 の 2) と同様の方法で表題化合物 (0.292 g, 33%) をアモルファスとして得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.49 (9H, s), 2.87–2.89 (2H, m), 3.73–3.78 (4H, m), 3.93 (3H, s), 4.25–4.27 (2H, m), 6.72–6.74 (1H, m), 6.99–7.04 (3H, m), 7.20–7.24 (2H, m), 7.48 (1H, dd, $J=8.8, 2.8\text{ Hz}$), 8.05 (1H, d, $J=2.8\text{ Hz}$).

MS (EI) m/z : 481 (M^+).

[実施例 17] 4-[5-(4-フルオロフェニル)-1-(6-メトキシ-3-ピリジル)-1H-ピラゾール-3-イル]-1,4-ジアゼパン-5-オン



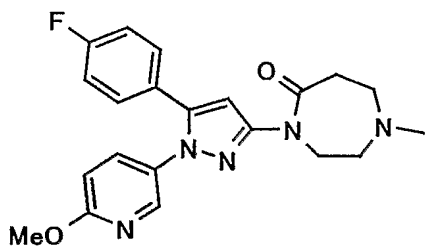
実施例 16 の 4-[5-(4-フルオロフェニル)-1-(6-メトキシ-3-ピリジル)-1H-ピラゾール-3-イル]-5-オキソ-1,4-ジアゼパン-1-カルボン酸 *tert*-ブチルエステル (0.260 g) を用いて、実施例 2 と同様の方法で表題化合物 (0.226 g, 100%) をアモルファスとして得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 2.88–2.91 (2H, m), 3.09–3.14 (4H, m), 3.93 (3H, s), 4.26–4.28 (2H, m), 6.72 (1H, d, $J=8.8\text{ Hz}$), 6.98–

7.04 (3H, m), 7.20–7.24 (2H, m), 7.46–7.49 (1H, m), 8.04 (1H, d, $J=2.8$ Hz).

MS (EI) m/z : 381 (M^+).

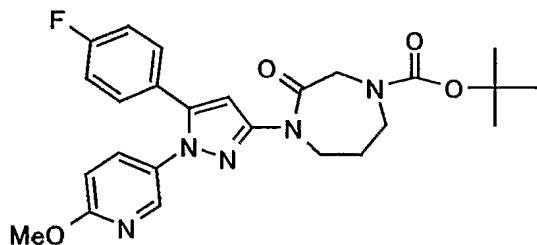
【実施例18】 4-[5-(4-フルオロフェニル)-1-(6-メトキシ-3-ピリジル)-1H-ピラゾール-3-イル]-1-メチル-1,4-ジアゼパン-5-オン



実施例17の4-[5-(4-フルオロフェニル)-1-(6-メトキシ-3-ピリジル)-1H-ピラゾール-3-イル]-1,4-ジアゼパン-5-オン (0.222 g) を用いて、実施例3と同様の方法で表題化合物 (0.111 g, 50%) を固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 2.38 (3H, s), 2.69–2.76 (4H, m), 2.90–2.93 (2H, m), 3.93 (3H, s), 4.29 (2H, m), 6.72 (1H, d, $J=8.8$ Hz), 6.99–7.05 (3H, m), 7.20–7.26 (2H, m), 7.48 (1H, dd, $J=8.8, 2.4$ Hz), 8.04 (1H, d, $J=2.4$ Hz). MS (EI) m/z : 395 (M^+).

【実施例19】 4-[5-(4-フルオロフェニル)-1-(6-メトキシ-3-ピリジル)-1H-ピラゾール-3-イル]-3-オキソ-1,4-ジアゼパン-1-カルボン酸 *tert*-ブチルステル



1) 2-クロロ-N-[5-(4-フルオロフェニル)-1-(6-メトキシ-3-ピリジル)-1H-ピラゾール-3-イル] アセトアミド

参考例8の5-(4-フルオロフェニル)-1-(6-メトキシ-3-ピリジル)-1H-ピラゾール-3-イルアミン(0.60g)を用いて、実施例7の1)と同様の方法でアセトアミド体(0.854g, 100%)をアモルファスとして得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 3.94 (3H, s), 4.22 (2H, s), 6.73-6.76 (1H, m), 7.01-7.07 (3H, m), 7.22-7.27 (2H, m), 7.48-7.50 (1H, m), 8.04 (1H, d, $J=2.8\text{Hz}$), 8.84 (1H, s).

MS (EI) m/z : 360 (M^+).

2) N-[5-(4-フルオロフェニル)-1-(6-メトキシ-3-ピリジル)-1H-ピラゾール-3-イルカルバモイル] メチル-N-(3-ヒドロキシプロピル) カルバミド酸 tert-ブチルエステル

上記2-クロロ-N-[5-(4-フルオロフェニル)-1-(6-メトキシ-3-ピリジル)-1H-ピラゾール-3-イル] アセトアミド(0.844g)と炭酸カリウム(0.70g)、およびヨウ化ナトリウム(63.3mg)のアセトニトリル(17ml)懸濁液に、室温で3-アミノ-1-プロパノール(0.194ml)を加え、14時間加熱還流した。空冷後、ジ-tert-ブチルカルボナート(0.599g)のテトラヒドロフラン(8.5ml)溶液と

トリエチルアミン (0.441 ml) を滴下し 2.5 時間攪拌した。反応液に水とクロロホルムを加え分液した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。濾別後、減圧下溶媒を留去し得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム-メタノール) で精製しカルバミド酸 *tert*-ブチルエステル体 (0.860 g, 82%) をアモルファスとして得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.48 (9H, s), 1.79 (2H, m), 3.52 (2H, m), 3.69–3.73 (2H, m), 3.93 (3H, s), 3.98 (2H, m), 6.73 (1H, d, $J=8.8$ Hz), 6.99–7.07 (3H, m), 7.19–7.25 (2H, m), 7.47 (1H, dd, $J=8.8, 2.8$ Hz), 8.03 (1H, d, $J=2.8$ Hz), 8.74 (1H, br s).

MS (EI) m/z : 499 (M^+).

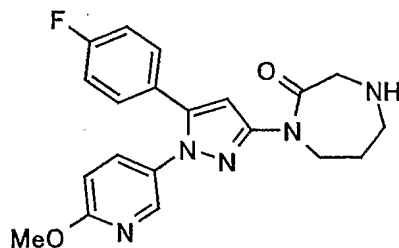
3) 表題化合物

上記 N-[5-(4-フルオロフェニル)-1-(6-メトキシ-3-ピリジル)-1H-ピラゾール-3-イルカルバモイル] メチル-N-(3-ヒドロキシプロピル) カルバミド酸 *tert*-ブチルエステル (0.851 g) を用いて、実施例 1 の 2) と同様の方法で表題化合物 (0.678 g, 83%) をアモルファスとして得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.48 (9H, s), 2.00 (2H, m), 3.66 (2H, m), 3.93 (3H, s), 4.25–4.30 (4H, m), 6.73 (1H, d, $J=8.8$ Hz), 6.99–7.04 (3H, m), 7.21–7.24 (2H, m), 7.48 (1H, dd, $J=8.8, 2.8$ Hz), 8.05 (1H, d, $J=2.4$ Hz).

MS (EI) m/z : 481 (M^+).

[実施例 20] 1-[5-(4-フルオロフェニル)-1-(6-メトキシ-3-ピリジル)-1H-ピラゾール-3-イル]-1,4-ジアゼパン-2-オン

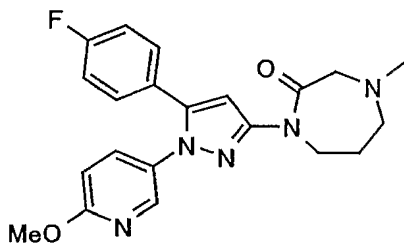


実施例 19 の 4 - [5 - (4 - フルオロフェニル) - 1 - (6 - メトキシ - 3 - ピリジル) - 1 H - ピラゾール - 3 - イル] - 3 - オキソ - 1 , 4 - ジアゼパ - ン - 1 - カルボン酸 tert - ブチルステル (0 . 6 4 7 g) を用いて、実施例 2 と同様の方法で表題化合物 (0 . 5 2 1 g , 1 0 0 %) をアモルファスとして得た。

$^1\text{H-NMR}$ (4 0 0 MHz , CDCl_3) δ : 1 . 8 7 - 1 . 9 3 (2 H , m) , 3 . 1 4 - 3 . 1 6 (2 H , m) , 3 . 7 9 (2 H , m) , 3 . 9 3 (3 H , s) , 4 . 2 7 - 4 . 3 0 (2 H , m) , 6 . 7 2 (1 H , d , J = 8 . 8 \text{ Hz}) , 6 . 9 7 - 7 . 0 4 (3 H , m) , 7 . 2 0 - 7 . 2 5 (2 H , m) , 7 . 4 8 (1 H , m) , 8 . 0 5 (1 H , d , J = 2 . 4 \text{ Hz}) .

MS (EI) m/z : 3 8 1 (M^+) .

[実施例 2 1] 1 - [5 - (4 - フルオロフェニル) - 1 - (6 - メトキシ - 3 - ピリジル) - 1 H - ピラゾール - 3 - イル] - 4 - メチル - 1 , 4 - ジアゼパ - ン - 2 - オン

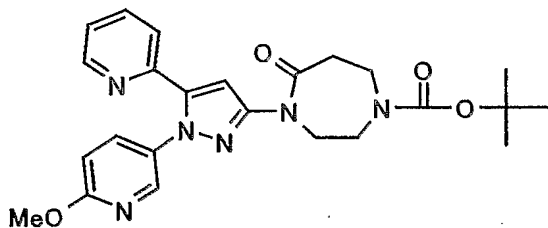


実施例 20 の 1 - [5 - (4 - フルオロフェニル) - 1 - (6 - メトキシ - 3 - ピリジル) - 1 H - ピラゾール - 3 - イル] - 1 , 4 - ジアゼパン - 2 - オン (0 . 5 1 7 g) を用いて、実施例 3 と同様の方法で表題化合物 (0 . 2 1 4 g , 4 0 %) を固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (4 0 0 MHz , CDCl_3) δ : 1 . 9 5 (2 H , m) , 2 . 5 0 (3 H , s) , 2 . 9 7 - 2 . 9 9 (2 H , m) , 3 . 6 7 (2 H , m) , 3 . 9 3 (3 H , s) , 4 . 2 3 (2 H , m) , 6 . 7 2 (1 H , d , J = 8 . 8 \text{ Hz}) , 6 . 9 9 - 7 . 0 4 (3 H , m) , 7 . 2 1 - 7 . 2 5 (2 H , m) , 7 . 4 9 (1 H , dd , J = 8 . 8 , 2 . 8 \text{ Hz}) , 8 . 0 6 (1 H , d , J = 2 . 8 \text{ Hz}) .

MS (EI) m/z : 3 9 5 (M^+) .

[実施例 2 2] 4 - [1 - (6 - メトキシ - 3 - ピリジル) - 5 - (2 - ピリジル) - 1 H - ピラゾール - 3 - イル] - 5 - オキソ - 1 , 4 - ジアゼパン - 1 - カルボン酸 *tert* - ブチルエステル



1) N - [1 - (6 - メトキシ - 3 - ピリジル) - 5 - (2 - ピリジル) - 1 H - ピラゾール - 3 - イル] アクリルアミド

参考例 9 の 1 - (6 - メトキシ - 3 - ピリジル) - 5 - (2 - ピリジル) - 1 H - ピラゾール - 3 - イルアミン (1 . 0 0 g) を用いて、実施例 6 の 1) と同様の方法でアクリルアミド体 (0 . 9 7 7 g , 8 1 %) をアモルファスとして得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 3.94 (3H, s), 5.70–5.73 (1H, m), 6.09–6.16 (1H, m), 6.39–6.44 (1H, m), 6.72–6.75 (1H, m), 7.20–7.23 (1H, m), 7.33 (1H, s), 7.50 (1H, d, $J=8.0\text{ Hz}$), 7.56–7.59 (1H, m), 7.69–7.73 (1H, m), 8.07–8.08 (1H, m), 8.48–8.51 (2H, m).

MS (FAB) m/z : 322 ($M+H$)⁺.

2) N-(2-ヒドロキシエチル)-[2-[1-(6-メトキシ-3-ピリジル)-5-(2-ピリジル)-1H-ピラゾール-3-イルカルバモイル]エチル]カルバミド酸tert-ブチルエステル

上記N-[1-(6-メトキシ-3-ピリジル)-5-(2-ピリジル)-1H-ピラゾール-3-イル]アクリルアミド(0.969 g)を用いて、実施例11の2)と同様の方法でカルバミド酸tert-ブチルエステル体(1.28 g, 88%)をアモルファスとして得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.41 (9H, s), 2.66 (2H, m), 3.42 (2H, m), 3.64–3.67 (2H, m), 3.79 (2H, m), 3.94 (3H, s), 6.73 (1H, d, $J=8.8\text{ Hz}$), 7.19–7.22 (1H, m), 7.25 (1H, s), 7.45 (1H, d, $J=8.0\text{ Hz}$), 7.53–7.55 (1H, m), 7.67–7.71 (1H, m), 8.03 (1H, d, $J=2.4\text{ Hz}$), 8.47 (1H, d, $J=4.4\text{ Hz}$), 8.89 (1H, s).

MS (EI) m/z : 482 (M^+).

3) 表題化合物

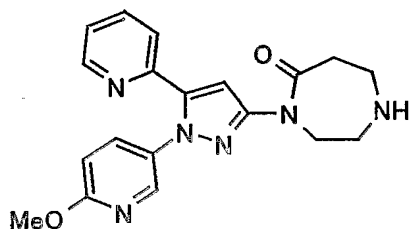
上記N-(2-ヒドロキシエチル)-[2-[1-(6-メトキシ-3-ピリジル)-5-(2-ピリジル)-1H-ピラゾール-3-イルカルバモイル]エチル]カルバミド酸tert-ブチルエステル(1.27 g)を用いて、実施例

1の2)と同様の方法で表題化合物(0.491g, 40%)をアモルファスとして得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 1.48 (9H, s), 2.87–2.90 (2H, m), 3.71–3.94 (4H, m), 3.94 (3H, s), 4.25–4.27 (2H, m), 6.74 (1H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 7.19–7.22 (1H, m), 7.26 (1H, s), 7.44 (1H, d, $J=7.6\text{Hz}$), 7.57–7.60 (1H, m), 7.66–7.71 (1H, m), 8.07 (1H, d, $J=2.8\text{Hz}$), 8.49–8.50 (1H, m).

MS (EI) m/z : 464 (M^+).

[実施例23] 4-[1-(6-メトキシ-3-ピリジル)-5-(2-ピリジル)-1H-ピラゾール-3-イル]-1,4-ジアゼパン-5-オン



実施例22の4-[1-(6-メトキシ-3-ピリジル)-5-(2-ピリジル)-1H-ピラゾール-3-イル]-5-オキソ-1,4-ジアゼパン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル(0.485g)を用いて、実施例2と同様の方法で表題化合物(0.335g, 87%)を固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 2.89–2.91 (2H, m), 3.09–3.14 (4H, m), 3.94 (3H, s), 4.26–4.28 (2H, m), 6.74 (1H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 7.19–7.22 (1H, m), 7.27 (1H, s), 7.44–7.46 (1H, m), 7.57–7.60 (1H, m), 7.66–7.71 (1H, m),

8.07 (1H, d, $J=2.8$ Hz), 8.48–8.50 (1H, m).

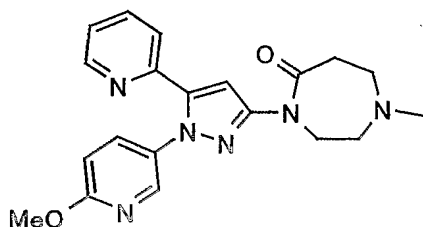
MS (EI) m/z : 364 (M^+).

元素分析: $C_{19}H_{20}N_6O_2 \cdot 0.3H_2O$ として

理論値: C: 61.71%, H: 5.61%, N: 22.73%.

実測値: C: 61.56%, H: 5.41%, N: 22.49%.

[実施例24] 4-[1-(6-メトキシ-3-ピリジル)-5-(2-ピリジル)-1H-ピラゾール-3-イル]-1,4-ジアゼパン-5-オン



実施例23の4-[1-(6-メトキシ-3-ピリジル)-5-(2-ピリジル)-1H-ピラゾール-3-イル]-1,4-ジアゼパン-5-オン (0.298 g) を用いて、実施例3と同様の方法で表題化合物 (0.197 g, 64%) を固体として得た。

1H -NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ : 2.38 (3H, s), 2.69–2.74 (4H, m), 2.91–2.93 (2H, m), 3.94 (3H, s), 4.30 (2H, m), 6.72–6.75 (1H, m), 7.18–7.22 (1H, m), 7.28 (1H, s), 7.44–7.46 (1H, m), 7.57–7.60 (1H, m), 7.66–7.71 (1H, m), 8.07 (1H, d, $J=2.8$ Hz), 8.48–8.50 (1H, m).

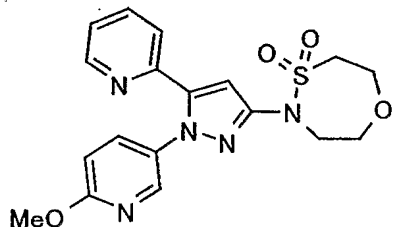
MS (EI) m/z : 378 (M^+).

元素分析: $C_{20}H_{22}N_6O_2 \cdot 0.1H_2O$ として

理論値: C: 63.18%, H: 5.88%, N: 22.10%

実測値：C：63.18%，H：5.85%，N：21.85%.

〔実施例25〕 5-[1-(6-メトキシ-3-ピリジル)-5-(2-ピリジル)-1H-ピラゾール-3-イル]-1,4,5-オキサチアゼパン-4,4-ジオキシド



1) エテンスルホン酸 [1-(6-メトキシ-3-ピリジル)-5-(2-ピリジル)-1H-ピラゾール-3-イル] アミド

参考例9の1-(6-メトキシ-3-ピリジル)-5-(2-ピリジル)-1H-ピラゾール-3-イルアミン (0.70 g) を用いて、実施例11の1)と同様の方法でアミド体 (0.624 g, 67%) をアモルファスとして得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 3.93 (3H, s), 5.98 (1H, d, $J=9.6\text{ Hz}$), 6.35 (1H, d, $J=16.8\text{ Hz}$), 6.64-6.74 (3H, m), 7.22-7.25 (1H, m), 7.33-7.36 (1H, m), 7.55-7.57 (1H, m), 7.66-7.71 (1H, m), 8.05-8.06 (1H, m), 8.52-8.54 (1H, m).

MS (FAB) m/z : 358 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

2) 2-(2-ヒドロキシエトキシ) エタンスルホン酸 [1-(6-メトキシ-3-ピリジル)-5-(2-ピリジル)-1H-ピラゾール-3-イル] アミド

上記アミド体 (0.618 g) を用いて、実施例15の1)と同様の方法で2-(2-ヒドロキシエトキシ) エタンスルホン酸 [1-(6-メトキシ-3-ピリジル)-5-(2-ピリジル)-1H-ピラゾール-3-イル] アミド (0.

6.15 g, 85%) をアモルファスとして得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 3.39–3.41 (2H, m), 3.58–3.60 (2H, m), 3.70–3.72 (2H, m), 3.93 (3H, s), 3.95–3.98 (2H, m), 6.75 (1H, d, $J=8.8\text{ Hz}$), 6.81 (1H, s), 7.22–7.25 (1H, m), 7.37–7.39 (1H, m), 7.56–7.59 (1H, m), 7.67–7.71 (1H, m), 8.03 (1H, d, $J=2.8\text{ Hz}$), 8.51–8.52 (1H, m).

MS (EI) m/z : 419 (M^+).

3) 表題化合物

上記2-(2-ヒドロキシエトキシ)エタンスルホン酸[1-(6-メトキシ-3-ピリジル)-5-(2-ピリジル)-1H-ピラゾール-3-イル]アミド(0.504 g)の塩化メチレン(10 ml)溶液に、0℃でピリジン(0.243 ml)と塩化メタンスルホン(0.102 ml)を滴下し、5時間攪拌した。さらに、ピリジン(0.243 ml)と塩化メタンスルホン(0.102 ml)を加え50分間攪拌後、45℃で40分間、さらに55℃で90分間攪拌した。空冷後、反応液に水とクロロホルムを加え分液した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。濾別後、減圧下溶媒を留去し得られた残渣をN,N-ジメチルホルムアミド(10 ml)に溶解し、炭酸カリウム(0.830 g)を加え、105℃で13時間攪拌した。空冷後、反応液に水と酢酸エチルを加え分液した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。濾別後、減圧下溶媒を留去し得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル-ヘキサン)で精製し表題化合物(0.146 g, 30%)を固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 3.60–3.63 (2H, m), 3.94 (3H, s), 4.06–4.10 (4H, m), 4.19–4.21 (2H, m), 6.74 (1H, d, $J=8.8\text{ Hz}$), 6.87 (1

H, s), 7.22–7.25 (1H, m), 7.37 (1H, d, $J=8.0$ Hz), 7.56–7.59 (1H, m), 7.67–7.71 (1H, m), 8.08 (1H, d, $J=2.4$ Hz), 8.53 (1H, d, $J=4.0$ Hz).

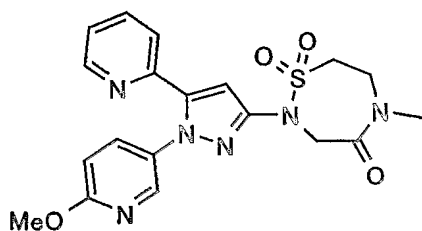
MS (FAB) m/z : 402 ($M+H$)⁺.

元素分析: $C_{18}H_{19}N_5O_4S \cdot 0.25H_2O$ として

理論値: C: 53.26%, H: 4.84%, N: 17.25%, S: 7.90%.

実測値: C: 53.32%, H: 4.69%, N: 17.14%, S: 7.87%.

[実施例26] 2-[1-(6-メトキシ-3-ピリジル)-5-(2-ピリジル)-1H-ピラゾール-3-イル]-5-メチル-1,1-ジオキソ-1,2,5-チアジアゼパン-4-オン



1) 2-メチルアミノエタンスルホン酸 [1-(6-メトキシ-3-ピリジル)-5-(2-ピリジル)-1H-ピラゾール-3-イル] アミド

実施例25の1)のエテンスルホン酸 [1-(6-メトキシ-3-ピリジル)-5-(2-ピリジル)-1H-ピラゾール-3-イル] アミド (1.03 g) を 2.0 M メチルアミン-テトラヒドロフラン溶液 (28.8 ml) に溶解し 13 時間加熱還流した。空冷後、反応液の溶媒を減圧下留去し得られた残渣にジエチルエーテルを加え、固体を濾取し N-メチルアミン体 (0.534 g, 48%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 2.31 (3H, s), 2.92–2.96 (2H, m), 3.31–3.35 (2H, m), 3.87 (3H, s), 6.58 (1H, s), 6.84 (1H, d, $J=9.2\text{ Hz}$), 7.32–7.34 (1H, m), 7.54 (1H, d, $J=7.6\text{ Hz}$), 7.59–7.62 (1H, m), 7.82–7.85 (1H, m), 8.04 (1H, d, $J=2.4\text{ Hz}$), 8.46 (1H, d, $J=4.0\text{ Hz}$).

MS (FAB) m/z : 389 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

2) 表題化合物

上記N-メチルアミン体 (0.524 g) の塩化メチレン (10.5 ml) 懸濁液に、室温でピリジン (0.273 ml) と塩化アセチルクロリド (0.107 ml) を滴下し、1時間攪拌した。反応液に水とクロロホルムを加え分液した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。濾別後、減圧下溶媒を留去し得られた残渣をアセトニトリル (11 ml) に溶解し、室温で炭酸カリウム (0.933 g) を加え5時間攪拌した。反応液に水とクロロホルムを加え分液した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。濾別後、減圧下溶媒を留去し得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム–アセトン) で精製し表題化合物 (0.146 g, 25%) を固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 3.08 (3H, s), 3.51 (2H, m), 3.87–4.00 (2H, m), 3.94 (3H, s), 4.51 (2H, m), 6.71 (1H, s), 6.71–6.74 (1H, m), 7.21–7.24 (1H, m), 7.34–7.37 (1H, m), 7.53–7.56 (1H, m), 7.66–7.70 (1H, m), 8.06 (1H, d, $J=2.4\text{ Hz}$), 8.50–8.52 (1H, m).

MS (EI) m/z : 428 (M^+).

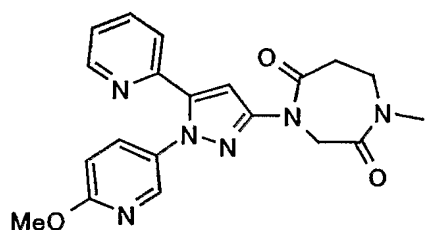
元素分析: $\text{C}_{19}\text{H}_{20}\text{N}_6\text{O}_4\text{S} \cdot 0.25\text{H}_2\text{O}$ として

理論値: C: 52.71%, H: 4.77%, N: 19.41%, S: 7.4

1 %.

実測値：C：52.72%，H：4.69%，N：19.18%，S：7.48%.

【実施例27】 4-[1-(6-メトキシ-3-ピリジル)-5-(2-ピリジル)-1H-ピラゾール-3-イル]-1-メチル-1,4-ジアゼパン-2,5-ジオン



1) 3-[N'-(2-クロロアセチル)-N'-メチルアミノ]-N-[1-(6-メトキシ-3-ピリジル)-5-(2-ピリジル)-1H-ピラゾール-3-イル] プロピオンアミド

実施例22の1)のN-[1-(6-メトキシ-3-ピリジル)-5-(2-ピリジル)-1H-ピラゾール-3-イル] アクリルアミド (1.05 g) を 2.0 Mメチルアミン-テトラヒドロフラン溶液 (98.1 ml) に溶解し、実施例26の1)と同様の方法で3-(2-メチルアミノ)-N-[1-(6-メトキシ-3-ピリジル)-5-(2-ピリジル)-1H-ピラゾール-3-イル] プロピオンアミドを得た。このN-メチルアミン体を塩化メチレン (20 ml) に溶解し、0℃でトリエチルアミン (1.37 ml) と塩化アセチルクロリド (0.313 ml) を滴下し1時間攪拌した。反応液に水とクロロホルムを加え分液した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。濾別後、減圧下溶媒を留去し得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム-アセトン) で精製し3-[N'-(2-クロロアセチル)-N'-メチルアミノ]-N-[1-(6-メトキシ-3-ピリジル)-5-(2-ピリジル)-1H-ピ

ラゾール-3-イル] プロピオンアミド (0.372 g, 27%) をアモルファスとして得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 2.63–2.72 (2H, m), 2.97 (3/3H, s), 3.17 (6/3H, s), 3.74–3.81 (2H, m), 3.94 (3H, s), 4.09 (4/3H, s), 4.27 (2/3H, s), 6.73 (1H, d, $J=8.8\text{ Hz}$), 7.19–7.23 (2H, m), 7.42–7.46 (1H, m), 7.53–7.58 (1H, m), 7.66–7.71 (1H, m), 8.04–8.07 (1H, m), 8.36–8.50 (2H, m).

MS (EI) m/z : 428 (M^+).

2) 表題化合物

アルゴン雰囲気下、60%水素化ナトリウム (40.9 mg) のテトラヒドロフラン (4 ml) 懸濁液に、0℃で上記3-[N'-(2-クロロアセチル)-N'-メチルアミノ]-N-[1-(6-メトキシ-3-ピリジル)-5-(2-ピリジル)-1H-ピラゾール-3-イル] プロピオンアミド (0.365 g) のテトラヒドロフラン (4 ml) 溶液を滴下し10分間攪拌し、さらに室温で50分間攪拌した。反応液に水とクロロホルムを加え分液した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。濾別後、減圧下溶媒を留去し得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム-アセトン) で精製し表題化合物 (0.231 g, 68%) を固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 3.01 (3H, s), 3.12–3.15 (2H, m), 3.62–3.66 (2H, m), 3.93 (3H, s), 5.00 (2H, s), 6.74 (1H, d, $J=9.2\text{ Hz}$), 7.19–7.21 (1H, m), 7.22 (1H, s), 7.40 (1H, d, $J=7.6\text{ Hz}$), 7.45–7.70 (2H, m), 8.02 (1H, d, $J=2.8\text{ Hz}$), 8.51 (1H, d, $J=4.0\text{ Hz}$).

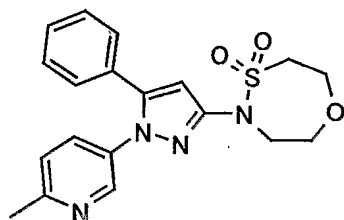
MS (EI) m/z : 392 (M^+).

元素分析: $C_{20}H_{20}N_6O_3 \cdot 0.25H_2O$ として

理論値: C: 60.52%, H: 5.21%, N: 21.17%.

実測値: C: 60.58%, H: 5.18%, N: 20.95%.

[実施例28] 5-[1-(6-メチル-3-ピリジル)-5-フェニル-1H-ピラゾール-3-イル]-1,4,5-オキサチアゼパン-4,4-ジオキシド



1) エテンスルホン酸 [1-(6-メチル-3-ピリジル)-5-フェニル-1H-ピラゾール-3-イル] アミド

参考例26の1-(6-メチル-3-ピリジル)-5-フェニル-1H-ピラゾール-3-イルアミン (0.472 g) を用いて、実施例11の1)と同様の方法でエテンスルホン酸 [1-(6-メチル-3-ピリジル)-5-フェニル-1H-ピラゾール-3-イル] アミド (0.365 g, 57%) を固体として得た。

1H -NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ : 2.64 (3H, s), 5.96 (1H, d, $J=12.0$ Hz), 6.37 (1H, d, $J=20.0$ Hz), 6.56 (1H, s), 6.67-6.73 (1H, m), 7.01 (1H, d, $J=8.0$ Hz), 7.17-7.40 (6H, m), 9.15 (1H, d, $J=4.0$ Hz), 10.23 (1H, br).

MS (EI) m/z : 340 (M^+).

2) 2-(2-ヒドロキシエトキシ) エタンスルホン酸 [1-(6-メチル-3

ーピリジル) - 5 - フェニル - 1H - ピラゾール - 3 - イル] アミド

上記エタンスルホン酸 [1 - (6 - メチル - 3 - ピリジル) - 5 - フェニル - 1H - ピラゾール - 3 - イル] アミド (0.470 g) を用いて、実施例 14 の 1) と同様の方法で 2 - (2 - ヒドロキシエトキシ) エタンスルホン酸 [1 - (6 - メチル - 3 - ピリジル) - 5 - フェニル - 1H - ピラゾール - 3 - イル] アミド (0.476 g, 86%) をアモルファスとして得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 2.57 (3H, s), 3.40 - 3.43 (2H, m), 3.59 - 3.61 (2H, m), 3.70 - 3.74 (2H, m), 3.97 - 3.99 (2H, m), 6.61 (1H, s), 7.15 (1H, d, $J=8.4\text{ Hz}$), 7.21 - 7.50 (6H, m), 8.40 (1H, d, $J=2.4\text{ Hz}$).

MS (EI) m/z : 402 (M^+).

3) 表題化合物

上記 2 - (2 - ヒドロキシエトキシ) エタンスルホン酸 [1 - (6 - メチル - 3 - ピリジル) - 5 - フェニル - 1H - ピラゾール - 3 - イル] アミド (0.469 g) の塩化メチレン (9.4 ml) 溶液に、0℃でピリジン (0.236 ml) と塩化メタンスルホン (0.0992 ml) を加え 55℃で 6 時間攪拌後、さらにピリジン (0.236 ml) と塩化メタンスルホン (0.0992 ml) を加え 55℃で 3 時間攪拌した。空冷後、反応液に水とクロロホルムを加え分液した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。濾別後、減圧下溶媒を留去し得られた残渣を N, N - ジメチルホルムアミド (9.4 ml) に溶解し、炭酸カリウム (0.805 g) を加え、100℃で 14 時間攪拌した。空冷後、反応液に水と酢酸エチルを加え分液した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。濾別後、減圧下溶媒を留去し得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィ (酢酸エチル - ヘキサン) で精製し表題化合物 (0.218 g, 49%) を固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 2.56 (3H, s), 3.60–3.62 (2H, m), 4.06–4.12 (4H, m), 4.21–4.24 (2H, m), 6.67 (1H, s), 7.11 (1H, d, $J=8.8\text{ Hz}$), 7.23–7.37 (5H, m), 7.45–7.48 (1H, m), 8.42 (1H, d, $J=2.4\text{ Hz}$).

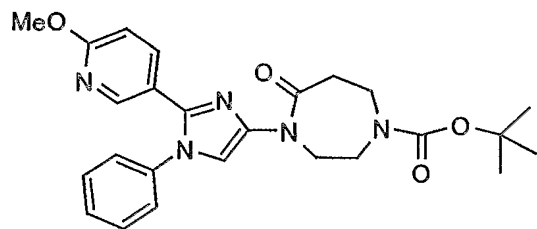
MS (EI) m/z : 384 (M^+).

元素分析: $\text{C}_{19}\text{H}_{20}\text{N}_4\text{O}_3\text{S}$ として

理論値: C: 59.36%, H: 5.24%, N: 14.57%, S: 8.34%.

実測値: C: 59.25%, H: 5.12%, N: 14.45%, S: 8.39%.

[実施例29] 4-[2-(6-メトキシ-3-ピリジル)-1-フェニル-1H-イミダゾール-4-イル]-5-オキソ-1,4-ジアゼパン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル



1) 3-クロロ-N-[2-(6-メトキシ-3-ピリジル)-1-フェニル-1H-イミダゾール-4-イル]プロピオンアミド

参考例12のN-[2-(6-メトキシ-3-ピリジル)-1-フェニル-1H-イミダゾール-4-イル]カルバミド酸 tert-ブチルエステル (4.0 g) を酢酸エチル (10 ml) 懸濁液に、4規定塩酸-酢酸エチル溶液 (27 ml) を加え、窒素雰囲気下室温で4時間攪拌した。反応溶媒を減圧下留去し得られた残渣の塩化メチレン (20 ml) 懸濁液に、トリエチルアミン (6.1 ml)

1) と塩化3-クロロプロピオン (1.35 ml) を加え室温で18時間攪拌した。反応液に水と塩化メチレンを加え分液した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。濾別後、溶媒を減圧下留去し得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン-酢酸エチル) で精製し3-クロロ-N-[2-(6-メトキシ-3-ピリジル)-1-フェニル-1H-イミダゾール-4-イル]プロピオンアミド (1.98 g, 50.9%) をアモルファスとして得た。

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ : 2.51 (2H, t, $J=6.79$ Hz), 3.70 (2H, t, $J=6.79$ Hz), 3.91 (3H, s), 6.65 (1H, d, $J=8.63$ Hz), 7.23-7.29 (2H, m), 7.38-7.46 (3H, m), 7.50-7.55 (1H, m), 7.61 (1H, s), 8.16-8.18 (1H, m).

MS (FAB) m/z : 357 ($M+H$)⁺.

2) N-(2-ヒドロキシエチル)-N-[2-[2-(6-メトキシ-3-ピリジル)-1-フェニル-1H-イミダゾール-4-イルカルバモイル]エチル]カルバミド酸 tert-ブチルエステル

上記3-クロロ-N-[2-(6-メトキシ-3-ピリジル)-1-フェニル-1H-イミダゾール-4-イル]プロピオンアミド (1.80 g) を用いて、実施例11の2)と同様の方法でカルバミド酸 tert-ブチルエステル体 (2.29 g, 94.4%) をアモルファスとして得た。

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ : 1.40 (9H, s), 2.62 (2H, br s), 3.40 (2H, br s), 3.62 (2H, t, $J=6.24$ Hz), 3.79 (2H, br s), 3.90 (3H, s), 6.63 (1H, d, $J=8.81$ Hz), 7.18-7.23 (2H, m), 7.38-7.43 (3H, m), 7.48-7.52 (1H, m), 7.59 (1H, s), 8.11 (1H, d, $J=0.55$ Hz).

MS (FAB) m/z : 482 ($M+H$)⁺.

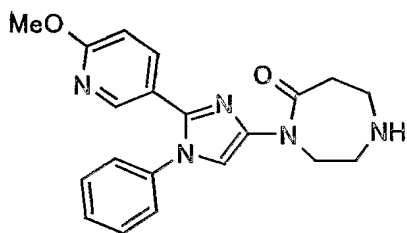
3) 表題化合物

上記カルバミド酸 *tert*-ブチルエステル体 (1.90 g) を用いて、実施例 1 の 2) と同様の方法で表題化合物 (1.29 g; 70.4%) を固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ : 1.49 (9H, s), 2.85–2.89 (2H, m), 3.69–3.73 (2H, m), 3.77–3.80 (2H, m), 3.90 (3H, s), 4.41–4.34 (2H, m), 7.23–7.26 (2H, m), 7.39–7.44 (3H, m), 7.57 (1H, dd, $J=2.57, 2.39\text{ Hz}$), 7.71 (1H, s), 8.13 (1H, d, $J=2.39\text{ Hz}$).

MS (FAB) m/z : 464 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

[実施例 30] 4-[2-(6-メトキシ-3-ピリジル)-1-フェニル-1*H*-イミダゾール-4-イル]-1,4-ジアゼパン-5-オン



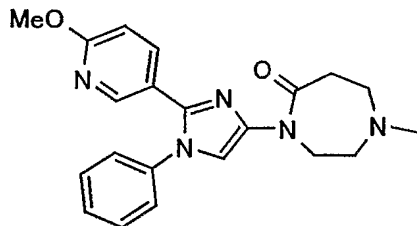
実施例 29 のカルバミド酸 *tert*-ブチルエステル体 (1.2 g) を用いて、実施例 2 と同様の方法で表題化合物 (0.497 g, 52.9%) を固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ : 2.92–2.97 (2H, m), 3.13–3.17 (2H, m), 3.18–3.22 (2H, m), 3.90 (3H, s), 4.49–4.51 (2H, m), 6.64 (1H, d, $J=8.63\text{ Hz}$), 7.23–7.26 (2H, m), 7.39–7.42 (3H, m), 7.71 (1H, s), 8.13 (1H, d, $J=2.39\text{ Hz}$).

z) .

MS (FAB) m/z : 364 (M+H)⁺.

[実施例31] 4-[2-(6-メトキシ-3-ピリジル)-1-フェニル-1H-イミダゾール-4-イル]-1,4-ジアゼパン-5-オン

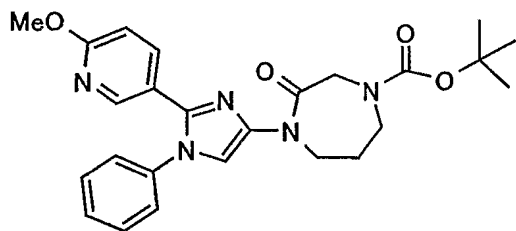


実施例30の4-[2-(6-メトキシ-3-ピリジル)-1-フェニル-1H-イミダゾール-4-イル]-1,4-ジアゼパン-5-オン (0.40 g) を用いて、実施例3と同様の方法で表題化合物 (0.312 g, 75.2%) を固体として得た。

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ : 2.39 (3H, s), 2.65-2.72 (2H, m), 2.73-2.77 (2H, m), 2.89-2.93 (2H, m), 3.90 (3H, s), 4.47 (2H, br s), 6.64 (1H, d, J=8.63 Hz), 7.23-7.27 (2H, m), 7.39-7.43 (3H, m), 7.71 (1H, s), 8.13 (1H, d, J=2.39 Hz) .

MS (FAB) m/z : 378 (M+H)⁺.

[実施例32] 4-[2-(6-メトキシ-3-ピリジル)-1-フェニル-1H-イミダゾール-4-イル]-3-オキソ-1,4-ジアゼパン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル



1) 2-クロロ-N-[2-(6-メトキシ-3-ピリジル)-1-フェニル-1H-イミダゾール-4-イル] アセトアミド

氷冷下、参考例12のN-[2-(6-メトキシ-3-ピリジル)-1-フェニル-1H-イミダゾール-4-イル] カルバミド酸tert-ブチルエステル (4.00g) を4規定塩酸-酢酸エチル (40.0ml) に溶解し、室温で3.5時間攪拌した。反応溶媒を減圧下留去し得られた固体の塩化メチレン (200ml) 懸濁液に、トリエチルアミン (3.06ml) と塩化アセチルクロリド (886 μ l) を加え、室温で19時間攪拌した。反応溶媒を減圧下留去し得られた残渣にクロロホルムと飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え分液した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。濾別後、溶媒を減圧下留去し得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン-酢酸エチル) で精製しアセトアミド体 (2.68g, 71.7%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, CDCl_3) δ : 3.91 (3H, s), 4.20 (2H, s), 6.65 (1H, dd, $J=8.72, 0.64\text{Hz}$), 7.24-7.27 (2H, m), 7.40-7.45 (3H, m), 7.57 (1H, dd, $J=8.63, 2.39\text{Hz}$), 7.60 (1H, s), 8.12 (1H, d, $J=1.84\text{Hz}$), 8.83 (1H, br s).

MS (FAB) m/z : 343 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

2) N-(3-ヒドロキシプロピル)-N-[2-(6-メトキシ-3-ピリジル)-1-フェニル-1H-イミダゾール-4-イルカルバモイル] メチル] カルバミド酸tert-ブチルエステル

上記2-クロロ-N-[2-(6-メトキシ-3-ピリジル)-1-フェニル-1H-イミダゾール-4-イル]アセトアミド(1.30g)を用いて、実施例19の2)と同様の方法でカルバミド酸tert-ブチルエステル体(1.59g, 87.1%)をアモルファスとして得た。

$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, CDCl_3) δ : 1.49 (9H, s), 1.78 (2H, m), 3.52 (2H, m), 3.70 (2H, m), 3.91 (3H, s), 6.64 (1H, dd, $J=8.81, 0.73\text{Hz}$), 7.23-7.26 (2H, m), 7.37-7.44 (3H, m), 7.53 (1H, dd, $J=8.71, 2.48\text{Hz}$), 7.60 (1H, s), 8.12 (1H, d, $J=2.39\text{Hz}$).

MS (FAB) m/z : 482 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

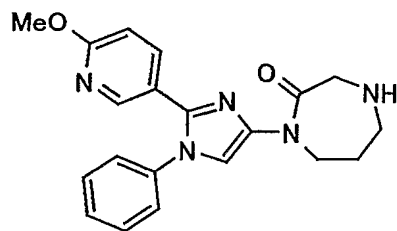
3) 表題化合物

上記カルバミド酸tert-ブチルエステル体(1.56g)を用いて、実施例1の2)と同様の方法で表題化合物(1.39g, 92.7%)を固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, CDCl_3) δ : 1.48 (9H, s), 2.03 (2H, br s), 3.48 (3H, s), 3.66 (2H, br s), 3.90 (3H, s), 4.31 (2H, br s), 4.39 (2H, br s), 6.64 (1H, d, $J=8.63\text{Hz}$), 7.23-7.26 (2H, m), 7.39-7.43 (3H, m), 7.58 (1H, d, $J=6.97\text{Hz}$), 7.70 (1H, br s), 8.15 (1H, s).

MS (FAB) m/z : 464 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

[実施例33] 1-[2-(6-メトキシ-3-ピリジル)-1-フェニル-1H-イミダゾール-4-イル]-1,4-ジアゼパン-2-オン

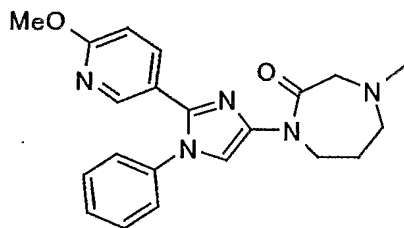


実施例 32 の 4- [2- (6-メトキシ-3-ピリジル) -1-フェニル-1H-イミダゾール-4-イル] -3-オキソ-1, 4-ジアゼパン-1-カルボン酸 *tert*-ブチルエステル (0. 80 g) を用いて、実施例 2 と同様の方法で表題化合物 (0. 70 g, 100%) を固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ : 1. 92 (2H, m), 3. 17 (2H, t, $J=5. 51\text{ Hz}$), 3. 79 (2H, s), 3. 90 (3H, s), 4. 46 (2H, m), 6. 63 (1H, dd, $J=8. 72, 0. 64\text{ Hz}$), 7. 23-7. 26 (2H, m), 7. 39-7. 43 (3H, m), 7. 58 (1H, dd, $J=8. 63, 2. 57\text{ Hz}$), 7. 71 (1H, s), 8. 15 (1H, d, $J=2. 39\text{ Hz}$).

MS (FAB) m/z : 364 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

[実施例 34] 1- [2- (6-メトキシ-3-ピリジル) -1-フェニル-1H-イミダゾール-4-イル] -4-メチル-1, 4-ジアゼパン-2-オン



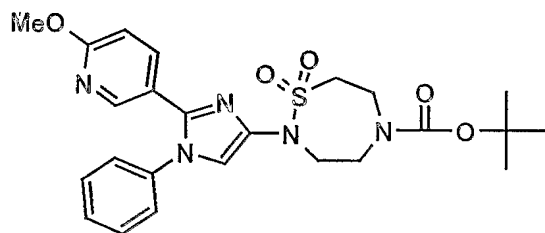
実施例 33 の 1- [2- (6-メトキシ-3-ピリジル) -1-フェニル-1H-イミダゾール-4-イル] -1, 4-ジアゼパン-2-オン (0. 50 g) を用いて、実施例 3 と同様の方法で表題化合物 (0. 343 g, 65. 9%) を

固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (300MHz , CDCl_3) δ : 1.97 (2H, m), 2.48 (3H, s), 2.99 (2H, t, $J=5.51\text{Hz}$), 3.67 (2H, s), 3.90 (3H, s), 6.64 (1H, d, $J=8.81\text{Hz}$), 7.23–7.26 (2H, m), 7.39–7.43 (3H, m), 7.58 (1H, dd, $J=8.63, 2.39\text{Hz}$), 7.73 (1H, s), 8.15 (1H, d, $J=2.39\text{Hz}$).

MS (FAB) m/z : 378 ($M+H$) $^+$.

[実施例35] 2-[2-(6-メトキシ-3-ピリジル)-1-フェニル-1H-イミダゾール-4-イル]-1,1-ジオキソ-1,2,5-チアジアゼパン-5-カルボン酸 *tert*-ブチルエステル



1) エテンスルホン酸 [2-(6-メトキシ-3-ピリジル)-1-フェニル-1H-イミダゾール-4-イル] アミド

氷冷下、参考例12のN-[2-(6-メトキシ-3-ピリジル)-1-フェニル-1H-イミダゾール-4-イル]カルバミド酸 *tert*-ブチルエステル (5.0 g) を4規定塩酸-酢酸エチル溶液 (50 ml) に溶解し、室温で15時間攪拌した。反応溶媒を減圧下留去し得られた残渣の塩化メチレン (5 ml) 懸濁液に、氷冷下でピリジン (55.5 ml) と塩化2-クロロエタンスルホン (1.51 ml) を加えて2時間攪拌した。反応液に飽和食塩水と塩化メチレンを加え分液した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。濾別後、溶媒を減圧下留去しアミド体 (4.91 g) を油状物として得た。

MS (FAB) m/z : 357 (M+H)⁺.

2) N-(2-ヒドロキシエチル)-N-[2-[2-(6-メトキシ-3-ピリジル)-1-フェニル-1H-イミダゾール-4-イルスルファモイル]エチル]カルバミド酸tert-ブチルエステル

上記アミド体(4.56g)を用いて、実施例11の2)と同様の方法でカルバミド酸tert-ブチルエステル体(0.297g, 4.5%)を油状物として得た。

¹H-NMR (300MHz, CDCl₃) δ : 1.46 (9H, s), 3.41 (2H, m), 3.58 (2H, t, J=5.96Hz), 3.77 (2H, t, J=4.55Hz), 3.89 (1H, m,), 3.91 (3H, s), 3.99 (1H, m), 6.64 (1H, d, J=8.63Hz), 7.15 (1H, s), 7.21-7.26 (2H, m), 7.41-7.43 (3H, m), 7.52 (1H, dd, J=8.72, 2.48Hz), 8.10 (1H, d, J=2.39Hz).

MS (FAB) m/z : 518 (M+H)⁺.

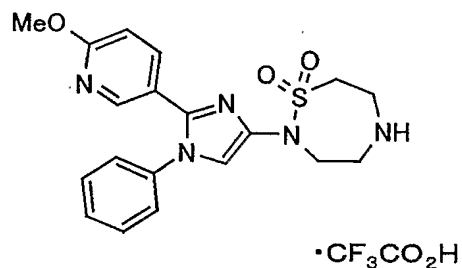
3) 表題化合物

上記カルバミド酸tert-ブチルエステル体(0.277g)を用いて、実施例1の2)と同様の方法で表題化合物(117mg, 43.8%)を油状物として得た。

¹H-NMR (300MHz, CDCl₃) δ : 1.41 (9/2H, s), 1.48 (9/2H, s), 3.64-3.67 (2H, m), 3.89-3.95 (6H, m), 3.90 (3H, s), 6.64 (1H, d, J=8.81Hz), 7.11 (1H, d, J=4.96Hz), 7.23-7.26 (2H, m), 7.41-7.44 (3H, m), 7.59 (1H, dd, J=8.72, 2.48Hz), 8.11 (1H, m).

MS (FAB) m/z : 500 (M+H)⁺.

〔実施例 36〕 2-〔2-(6-メトキシ-3-ピリジル)-1-フェニル-1H-イミダゾール-4-イル〕-1, 2, 5-チアジアゼパン-1, 1-ジオキシドトリフルオロ酢酸塩

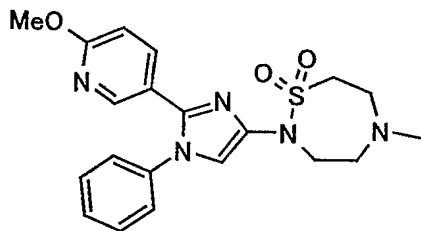


実施例 35 の 2-〔2-(6-メトキシ-3-ピリジル)-1-フェニル-1H-イミダゾール-4-イル〕-1, 1-ジオキソ-1, 2, 5-チアジアゼパン-5-カルボン酸 tert-ブチルエステル (0.114 g) の塩化メチレン (2 ml) 溶液に、トリフルオロ酢酸 (1.14 ml) を加え、室温で 1 時間攪拌した。反応溶媒を減圧下留去し表題化合物 (0.136 g, 100%) を油状物として得た。

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ : 3.67 (2H, m), 3.75-3.80 (4H, m), 3.91 (3H, s), 4.07-4.12 (2H, m), 6.71 (1H, d, J=8.63 Hz), 7.26-7.30 (3H, m), 7.64 (1H, dd, J=8.72, 2.29 Hz), 8.03 (1H, d, J=1.84 Hz).

MS (FAB) m/z : 514 (M+H)⁺.

〔実施例 37〕 2-〔2-(6-メトキシ-3-ピリジル)-1-フェニル-1H-イミダゾール-4-イル〕-5-メチル-1, 2, 5-チアジアゼパン-1, 1-ジオキシド

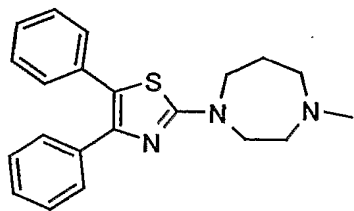


実施例 36 の 2- [2- (6-メトキシ-3-ピリジル) -1-フェニル-1-H-イミダゾール-4-イル] -1, 2, 5-チアジアゼパン-1, 1-ジオキシドトリフルオロ酢酸塩 (0.132 g) を用いて、実施例 3 と同様の方法で表題化合物 (70 mg, 76.9%) をアモルファスとして得た。

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ : 2.60 (3H, s), 3.19-3.26 (4H, m), 3.56-3.58 (2H, m), 3.90 (3H, s), 3.90 (2H, m), 6.63 (1H, d, $J=8.81\text{ Hz}$), 7.15-7.56 (7H, m), 8.15 (1H, s).

MS (FAB) m/z : 414 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

[実施例 38] 1- (4, 5-ジフェニルチアゾール-2-イル) -4-メチル-1, 4-ジアゼパン



1) 表題化合物

参考例 13 の 2-クロロ-4, 5-ジフェニルチアゾール (0.50 g) と N-メチルホモピペラジン (0.630 g) のジオキサン (5 ml) 溶液に、室温で炭酸カリウム (0.763 g) を加え、5 時間加熱還流した。さらに N-メチ

ルホモピペラジン (0.630 g) を追加し、20 時間加熱還流した。空冷後、反応液に水とクロロホルムを加え分液した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。濾別後、減圧下溶媒を留去し得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム-メタノール) で精製し表題化合物 (0.684 g, 100%) を油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 2.03–2.09 (2H, m), 2.41 (3H, s), 2.64–2.67 (2H, m), 2.74–2.77 (2H, m), 3.64–3.67 (2H, m), 3.82–3.84 (2H, m), 7.17–7.28 (8H, m), 7.50–7.53 (2H, m). MS (EI) m/z : 349 (M^+).

2) 表題化合物の塩酸塩

上記 1- (4, 5-ジフェニルチアゾール-2-イル)-4-メチル-1, 4-ジアゼパン (0.674 g) を用いて、実施例 4 の 2) と同様の方法で表題化合物の塩酸塩 (0.630 g, 80%) を固体として得た。

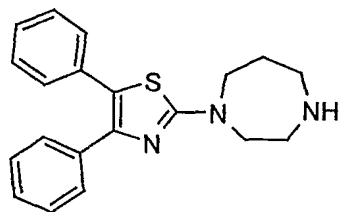
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CD_3OD) δ : 2.42–2.55 (2H, m), 3.00 (3H, s), 3.43–3.85 (6H, m), 4.16–4.28 (2H, m), 7.24–7.47 (10H, m).

元素分析: $\text{C}_{21}\text{H}_{23}\text{N}_3\text{S} \cdot 1.75\text{HCl} \cdot 0.75\text{H}_2\text{O}$ として

理論値: C: 59.10%, H: 6.20%, N: 9.85%, S: 7.51%, Cl: 14.54%.

実測値: C: 58.88%, H: 6.19%, N: 9.84%, S: 7.51%, Cl: 14.37%.

[実施例 39] 1- (4, 5-ジフェニルチアゾール-2-イル)-1, 4-ジアゼパン



1) 表題化合物

参考例 13 の 2-クロロ-4, 5-ジフェニルチアゾール (0. 10 g) とホモピペラジン (36. 9 mg) とを用いて、実施例 38 の 1) と同様の方法で表題化合物 (92. 7 mg, 75%) を油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1. 94–2. 00 (2H, m), 2. 94–2. 97 (2H, m), 3. 08–3. 11 (2H, m), 3. 71–3. 74 (4H, m), 7. 19–7. 29 (8H, m), 7. 50–7. 53 (2H, m).

MS (EI) m/z : 335 (M^+).

2) 表題化合物の塩酸塩

上記 1- (4, 5-ジフェニルチアゾール-2-イル) -1, 4-ジアゼパン (82. 2 mg) を用いて、実施例 4 の 2) と同様の方法で表題化合物の塩酸塩 (68. 4 mg, 65%) を固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CD_3OD) δ : 2. 38–2. 40 (2H, m), 3. 46–3. 49 (2H, m), 3. 58–3. 61 (2H, m), 3. 88–3. 91 (2H, m), 4. 16–4. 18 (2H, m), 7. 25–7. 48 (10H, m).

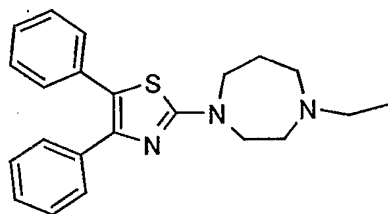
元素分析: $\text{C}_{20}\text{H}_{21}\text{N}_3\text{S} \cdot 1. 9\text{HCl} \cdot 1. 5\text{H}_2\text{O}$ として

理論値: C: 55. 64%, H: 6. 05%, N: 9. 73%, S: 7. 43%, Cl: 15. 60%.

実測値: C: 55. 63%, H: 5. 76%, N: 9. 60%, S: 7. 3

2%, C1:15.68%.

[実施例40] 1-(4,5-ジフェニルチアゾール-2-イル)-4-エチル-1,4-ジアゼパン



1) 表題化合物

実施例39の1-(4,5-ジフェニルチアゾール-2-イル)-1,4-ジアゼパン(0.20g)のN,N-ジメチルホルムアミド(4ml)溶液に、室温で炭酸カリウム(0.198g)とブロモエタン(0.0534ml)を加え、室温で20時間攪拌した。空冷後、反応液に水と酢酸エチルを加え分液した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。濾別後、減圧下溶媒を留去し得られた残渣をシリカゲル薄層クロマトグラフィー(クロロホルム-メタノール)で精製し表題化合物(99.9mg, 46%)を油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 1.07-1.10 (3H, m), 2.02-2.07 (2H, m), 2.58-2.63 (2H, m), 2.70-2.73 (2H, m), 2.81-2.84 (2H, m), 3.65-3.68 (2H, m), 3.80-3.83 (2H, m), 7.17-7.30 (8H, m), 7.50-7.53 (2H, m).

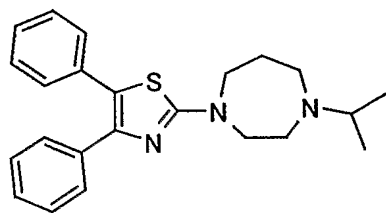
MS (EI) m/z : 363 (M^+).

2) 表題化合物の塩酸塩

上記1-(4,5-ジフェニルチアゾール-2-イル)-4-エチル-1,4-ジアゼパン(94.9mg)を用いて、実施例4の2)と同様の方法で表題化合物の塩酸塩(93.0mg, 80%)を固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CD_3OD) δ : 1.41–1.45 (3H, m), 2.30–2.70 (2H, m), 3.30–3.54 (4H, m), 3.74–3.94 (4H, m), 4.22–4.25 (2H, m), 7.25–7.50 (10H, m).

[実施例41] 1-(4,5-ジフェニルチアゾール-2-イル)-4-イソプロピル-1,4-ジアゼパン



1) 表題化合物

実施例39の1-(4,5-ジフェニルチアゾール-2-イル)-1,4-ジアゼパン (0.20 g) と2-ブロモイソプロパン (0.0672 ml) とを用いて、実施例40の1)と同様の方法で表題化合物 (86.2 mg, 38%) を油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.04 (6H, d, $J=6.8$ Hz), 2.00 (2H, m), 2.69–2.72 (2H, m), 2.81–2.83 (2H, m), 2.98–3.01 (1H, m), 3.66–3.69 (2H, m), 3.75–3.77 (2H, m), 7.16–7.29 (8H, m), 7.50–7.53 (2H, m).

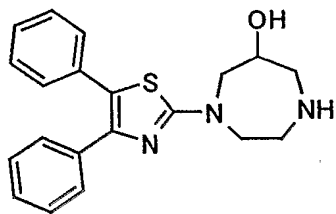
MS (EI) m/z : 377 (M^+).

2) 表題化合物の塩酸塩

上記1-(4,5-ジフェニルチアゾール-2-イル)-4-イソプロピル-1,4-ジアゼパン (81.2 mg) を用いて、実施例4の2)と同様の方法で表題化合物の塩酸塩 (66.9 mg, 66%) を固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CD_3OD) δ : 1.42 (6H, d, $J=6.8$ Hz), 2.40–2.47 (2H, m), 3.30–3.39 (1H, m), 3.46–3.52 (1H, m), 3.64–3.78 (4H, m), 3.87–3.90 (1H, m), 4.08–4.15 (1H, m), 4.25–4.29 (1H, m), 7.24–7.47 (10H, m).

[実施例42] 1-(4,5-ジフェニルチアゾール-2-イル)-1,4-ジアゼパン-6-オール



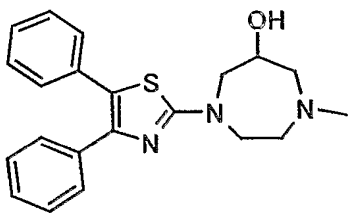
1,3-ジブromo-2-プロパノール (6.35 g) のN,N-ジメチルホルムアミド (140 ml) 溶液に、室温で炭酸カリウム (16.1 g) とN,N'-ジベンジルエチレンジアミン (6.86 ml) を加え10分間攪拌後、110℃で13時間攪拌した。空冷後、反応液に水と酢酸エチルを加え分液した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。濾別後、減圧下溶媒を留去し得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム-7規定アンモニア/メタノール) で精製し1,4-ジベンジル-1,4-ジアゼパン6-オール、および(1,4-ジベンジルピペラジン-2-イル)メタノールの混合物を油状物として得た。この混合物のメタノール (45 ml) 溶液に10%パラジウム-炭素 (2.23 g) と1規定塩酸水溶液 (30.1 ml) を加え、室温で水素存在下19時間攪拌した。触媒を濾別後、減圧下濾液溶媒を留去し、1,4-ジアゼパン6-オール、およびピペラジン-2-イルメタノールの混合物を得た。この混合物のジオキサン (20 ml) 溶液に、室温で炭酸カリウム (6.24 g) と参考例13の2-クロロ-4,5-ジフェニルチアゾール (2.04 g) を加

え、18時間加熱還流した。空冷後、反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液とクロロホルムを加え分液した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。濾別後、減圧下溶媒を留去し得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（クロロホルム－7規定アンモニア／メタノール）、さらにシリカゲル薄層クロマトグラフィー（クロロホルム－7規定アンモニア／メタノール）で精製し表題化合物（0.480g, 18%）を油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 2.69–2.77 (1H, m), 3.03–3.07 (1H, m), 3.12–3.20 (2H, m), 3.45–3.52 (1H, m), 3.61–3.78 (2H, m), 4.09–4.11 (1H, m), 4.21–4.25 (1H, m), 7.22–7.31 (8H, m), 7.45–7.47 (2H, m).

MS (EI) m/z : 351 (M^+).

[実施例43] 1-(4,5-ジフェニルチアゾール-2-イル)-4-メチル-1,4-ジアゼパン-6-オール



1) 表題化合物

実施例42の1-(4,5-ジフェニルチアゾール-2-イル)-1,4-ジアゼパン-6-オール（0.472g）のメタノール（10ml）溶液に、10%パラジウム-炭素（0.472g）と35%ホルムアルデヒド液（0.461g）、1規定塩酸水溶液（4.03ml）を加え、室温で水素存在下18時間攪拌した。触媒を濾別後、濾液溶媒を減圧下留去し得られた残渣に飽和炭酸水素ナトリウムとクロロホルムを加え分液した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥

した。濾別後、減圧下溶媒を留去し得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（クロロホルム－メタノール）で精製し表題化合物（0.447 g, 91%）を油状物として得た。

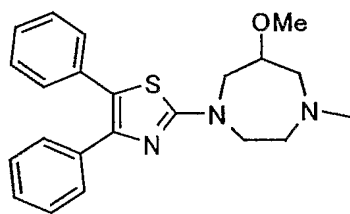
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 2.47 (3H, s), 2.62–2.71 (2H, m), 2.79–2.83 (1H, m), 2.87–2.93 (1H, m), 3.63–3.76 (3H, m), 4.00–4.10 (2H, m), 7.20–7.34 (8H, m), 7.46–7.48 (2H, m). MS (EI) m/z : 365 (M^+).

2) 表題化合物の塩酸塩

上記1-(4, 5-ジフェニルチアゾール-2-イル)-4-メチル-1, 4-ジアゼパン-6-オール (67.4 mg) を用いて、実施例4の2)と同様の方法で表題化合物の塩酸塩 (66.0 mg, 76%) を固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CD_3OD) δ : 3.02 (3H, s), 3.46–3.52 (1H, m), 3.65–3.75 (3H, m), 3.89 (2H, m), 4.20 (2H, m), 4.48 (1H, m), 7.23–7.46 (10H, m).

[実施例44] 1-(4, 5-ジフェニルチアゾール-2-イル)-6-メトキシ-4-メチル-1, 4-ジアゼパン



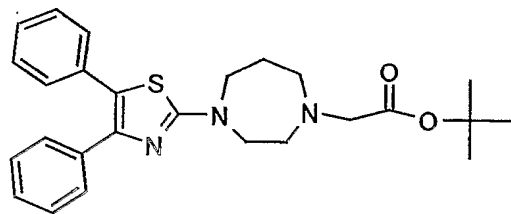
実施例43の1)の1-(4, 5-ジフェニルチアゾール-2-イル)-4-メチル-1, 4-ジアゼパン-6-オール (0.105 g) のテトラヒドロフラン (2 ml) 溶液に、室温で60%水素化ナトリウム (13.8 mg) を加え、

15分間攪拌後、ヨウ化メチル（0.0215ml）を滴下し2時間45分間攪拌した。反応液に水を滴下し、さらに飽和炭酸水素ナトリウムとクロロホルムを加え分液した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。濾別後、減圧下溶媒を留去し得られた残渣をシリカゲル薄層クロマトグラフィー（クロロホルム－メタノール）で精製し表題化合物（16.4mg, 16%）を油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ （400MHz, CDCl_3 ） δ : 2.47（3H, s）, 2.74–2.81（4H, m）, 3.45（3H, s）, 3.55–3.61（1H, m）, 3.65–3.80（3H, m）, 4.05–4.10（1H, m）, 7.18–7.30（8H, m）, 7.49–7.52（2H, m）.

MS（EI） m/z : 379（ M^+ ）.

〔実施例45〕〔4-（4, 5-ジフェニルチアゾール-2-イル）-1, 4-ジアゼパン-1-イル〕酢酸tert-ブチルエステル

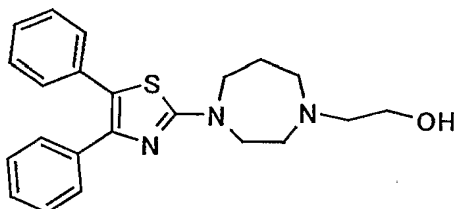


実施例39の1-（4, 5-ジフェニルチアゾール-2-イル）-1, 4-ジアゼパン（0.30g）とブromo酢酸tert-ブチルエステル（0.158ml）とを用いて、実施例40の1）と同様の方法で表題化合物（0.348g, 87%）をアモルファスとして得た。

$^1\text{H-NMR}$ （400MHz, CDCl_3 ） δ : 1.47（9H, s）, 2.01–2.07（2H, m）, 2.83–2.85（2H, m）, 2.96–2.98（2H, m）, 3.31（2H, s）, 3.67–3.70（2H, m）, 3.79–3.81（2H, m）, 7.16–7.28（8H, m）, 7.48–7.52（2H, m）.

MS (EI) m/z : 449 (M^+).

[実施例46] 2-[4-(4,5-ジフェニルチアゾール-2-イル)-1,4-ジアゼパン-1-イル] エタノール



1) 表題化合物

水素化アルミニウムリチウム (29.1 mg) のテトラヒドロフラン (2 ml) 懸濁液に、0℃で実施例45の[4-(4,5-ジフェニルチアゾール-2-イル)-1,4-ジアゼパン-1-イル] 酢酸 *tert*-ブチルエステル (0.115 g) のテトラヒドロフラン (2 ml) 溶液を滴下し、1時間攪拌した。反応液に水、1規定水酸化ナトリウム水溶液、及びクロロホルムを加え分液した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。濾別後、溶媒を減圧下留去し得られた残渣をシリカゲル薄層クロマトグラフィー (クロロホルム-メタノール) で精製し表題化合物 (87.0 mg, 90%) を油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 2.00–2.06 (2H, m), 2.69–2.72 (2H, m), 2.77–2.79 (2H, m), 2.89–2.92 (2H, m), 3.59–3.61 (2H, m), 3.67–3.70 (2H, m), 3.78–3.81 (2H, m), 7.19–7.27 (8H, m), 7.50–7.52 (2H, m).

MS (EI) m/z : 379 (M^+).

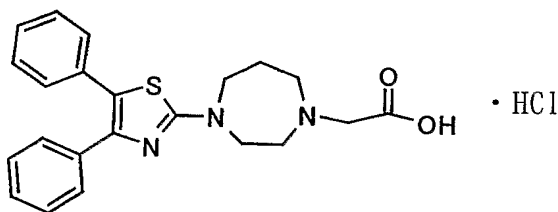
2) 表題化合物の塩酸塩

上記2-[4-(4,5-ジフェニルチアゾール-2-イル)-1,4-ジアゼパン-1-イル] エタノール (82.0 mg) を用いて、実施例4の2) と同

様の方法で表題化合物の塩酸塩（70.2mg, 71%）を固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CD_3OD) δ : 2.46–2.55 (2H, m), 3.40–3.66 (4H, m), 3.83–3.97 (6H, m), 4.25 (2H, m), 7.25–7.50 (10H, m).

〔実施例47〕 [4- (4, 5-ジフェニルチアゾール-2-イル) -1, 4-ジアゼパン-1-イル] 酢酸塩酸塩

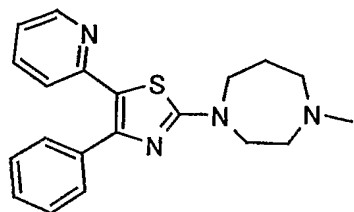


実施例45の [4- (4, 5-ジフェニルチアゾール-2-イル) -1, 4-ジアゼパン-1-イル] 酢酸tert-ブチルエステル (0.223g) の1規定塩酸-エタノール溶液 (9ml) を80℃で4時間攪拌した。さらに、1規定塩酸水溶液 (9ml) を加え100℃で2時間攪拌した。空冷後、反応溶媒を減圧下留去し得られた残渣に水とクロロホルムを加え分液した。水層に1規定塩酸-エタノール溶液を加え、減圧下溶媒を留去し得られた残渣にジエチルエーテルを加え、再び減圧下溶媒を留去し得られた固体を乾燥し、表題化合物 (30.3mg, 12%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CD_3OD) δ : 2.48 (2H, m), 3.69 (2H, m), 3.80–3.85 (4H, m), 4.23–4.25 (4H, m), 7.26–7.48 (10H, m).

MS (EI) m/z : 393 (M^+).

〔実施例48〕 1- [4-フェニル-5- (2-ピリジル) チアゾール-2-イル] -4-メチル-1, 4-ジアゼパン



1) 表題化合物

参考例 15 の 2-クロロ-4-フェニル-5-(2-ピリジル)チアゾール (0.30 g) と N-メチルホモピペラジン (0.41 ml) とを用いて、実施例 38 と同様の方法で表題化合物 (78 mg, 20%) を油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 2.03–2.06 (2H, m), 2.39 (3H, s), 2.63 (2H, t, $J=5.4\text{ Hz}$), 2.74 (2H, t, $J=4.6\text{ Hz}$), 3.69 (2H, t, $J=6.1\text{ Hz}$), 3.84 (2H, t, $J=4.6\text{ Hz}$), 6.92–7.00 (2H, m), 7.27–7.39 (4H, m), 7.54–7.57 (2H, m), 8.46–8.47 (1H, m).

MS (EI) m/z : 350 (M^+).

2) 表題化合物の塩酸塩

上記 1- [4-フェニル-5-(2-ピリジル)チアゾール-2-イル]-4-メチル-1,4-ジアゼパン (75 mg) を用いて、実施例 4 の 2) と同様の方法で表題化合物の塩酸塩 (74 mg, 81%) を固体として得た。

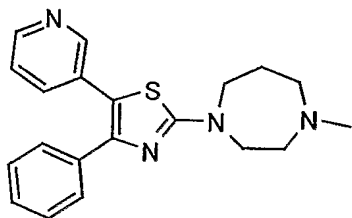
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CD_3OD) δ : 2.33–2.50 (2H, m), 2.97 (3H, s), 3.30–3.50 (2H, br), 3.55–3.90 (4H, m), 3.90–4.05 (1H, br), 4.30–4.48 (1H, br), 7.24 (1H, d, $J=8.1\text{ Hz}$), 7.38 (1H, t, $J=6.8\text{ Hz}$), 7.42–7.53 (5H, m), 7.78 (1H, t, $J=6.8\text{ Hz}$), 8.48 (1H, d, $J=4.9\text{ Hz}$).

元素分析：C₂₀H₂₂N₄S · 1.25 HCl · 1.75 H₂Oとして

理論値：C, 56.18; H, 6.31; N, 13.10; Cl, 10.36.

実測値：C, 56.10; H, 6.53; N, 12.98; Cl, 10.58.

[実施例49] 1-[4-フェニル-5-(3-ピリジル)チアゾール-2-イル]-4-メチル-1,4-ジアゼパン



1) 表題化合物

参考例17の2-クロロ-4-フェニル-5-(3-ピリジル)チアゾール(0.30g)とN-メチルホモピペラジン(0.41ml)とを用いて、実施例38と同様の方法で表題化合物(0.378g, 98%)を油状物として得た。¹H-NMR(400MHz, CDCl₃) δ: 2.03-2.09(2H, m), 2.40(3H, s), 2.65(2H, t, J=5.1Hz), 2.75(2H, t, J=4.6Hz), 3.66(2H, t, J=6.1Hz), 3.83(2H, t, J=4.6Hz), 7.13(1H, dd, J=7.8, 4.6Hz), 7.24-7.28(3H, m), 7.46-7.51(3H, m), 8.40(1H, dd, J=4.6, 1.5Hz), 8.51(1H, d, J=2.2Hz).

MS(EI) m/z: 350 (M⁺).

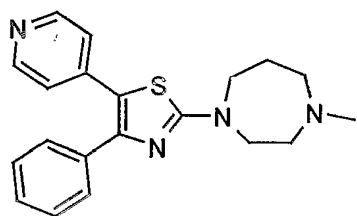
2) 表題化合物の塩酸塩

上記1-[4-フェニル-5-(3-ピリジル)チアゾール-2-イル]-4

ーメチルー 1, 4-ジアゼパン (0. 378 g) を用いて、実施例 4 の 2) と同様の方法で表題化合物の塩酸塩 (0. 435 g, 90%) を固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CD_3OD) δ : 2. 32–2. 54 (2H, m), 2. 98 (3H, s), 3. 33–3. 48 (2H, m), 3. 62–3. 86 (4H, m), 3. 98 (1H, dd, $J=15. 7, 10. 3$ Hz), 4. 41 (1H, d, $J=15. 7$ Hz), 7. 38–7. 52 (5H, m), 7. 94 (1H, dd, $J=8. 1, 5. 6$ Hz), 8. 36 (1H, d, $J=8. 1$ Hz), 8. 57 (1H, t, br s), 8. 63 (1H, d, $J=5. 6$ Hz) .

[実施例 50] 1- [4-フェニルー 5- (4-ピリジル) チアゾール-2-イル] -4-メチルー 1, 4-ジアゼパン



1) 表題化合物

参考例 19 の 2-クロロ-4-フェニルー 5- (4-ピリジル) チアゾール (0. 30 g) と N-メチルホモピペラジン (0. 41 ml) とを用いて、実施例 38 と同様の方法で表題化合物 (0. 374 g, 97%) を油状物として得た。 $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 2. 03–2. 08 (2H, m), 2. 40 (3H, s), 2. 65 (2H, t, $J=5. 4$ Hz), 2. 75 (2H, t, $J=4. 4$ Hz), 3. 66 (2H, t, $J=6. 1$ Hz), 3. 83 (2H, t, $J=4. 4$ Hz), 7. 06 (2H, d, $J=5. 1$ Hz), 7. 31–7. 32 (3H, m), 7. 48–7. 50 (2H, m), 8. 37 (2H, d, $J=5. 1$ Hz) .

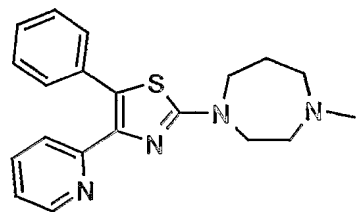
MS (EI) m/z : 350 (M^+).

2) 表題化合物の塩酸塩

上記 1 - [4-フェニル-5-(4-ピリジル)チアゾール-2-イル]-4-メチル-1,4-ジアゼパン (0.374 g) を用いて、実施例 4 の 2) と同様の方法で表題化合物の塩酸塩 (0.370 g, 76%) を固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CD_3OD) δ : 2.33-2.52 (2H, m), 2.97 (3H, s), 3.35-3.45 (2H, m), 3.62-3.90 (4H, m), 3.97 (1H, dd, $J=15.9, 10.0$ Hz), 4.49 (1H, d, $J=15.9$ Hz), 7.45-7.55 (5H, m), 7.58 (2H, d, $J=7.1$ Hz), 8.41 (2H, d, $J=7.1$ Hz).

[実施例 5 1] 1 - [5-フェニル-4-(2-ピリジル)チアゾール-2-イル]-4-メチル-1,4-ジアゼパン



参考例 2 1 の 2-クロロ-5-フェニル-4-(2-ピリジル)チアゾール (0.50 g) と N-メチルホモピペラジン (0.684 ml) とを用いて、実施例 3 8 と同様の方法で表題化合物 (0.461 g, 72%) を固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 2.02-2.07 (2H, m), 2.39 (3H, s), 2.64 (2H, t, $J=5.6$ Hz), 2.74 (2H, t, $J=4.6$ Hz), 3.68 (2H, t, $J=5.6$ Hz), 3.83 (2H, t, $J=4.6$ Hz), 7.11-7.27 (6H, m), 7.45 (1H, d, $J=7.6$ Hz), 7.54 (1H, dt, $J=7.6$,

1. 2 Hz), 8.57 (1H, d, $J=3.9$ Hz)

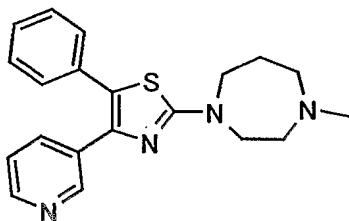
MS (EI) m/z : 350 (M^+).

元素分析: $C_{20}H_{22}N_4S$ として

理論値: C, 68.54; H, 6.33; N, 15.99; S, 9.15.

実測値: C, 68.19; H, 6.21; N, 15.96; S, 9.17.

[実施例52] 1-[5-フェニル-4-(3-ピリジル)チアゾール-2-イル]-4-メチル-1,4-ジアゼパン



参考例23の2-クロロ-5-フェニル-4-(3-ピリジル)チアゾール (0.50 g) とN-メチルホモピペラジン (0.684 ml) とを用いて、実施例38と同様の方法で表題化合物 (0.635 g, 99%) を固体として得た。 1H -NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ : 2.03-2.09 (2H, m), 2.41 (3H, s), 2.65 (2H, t, $J=5.9$ Hz), 2.76 (2H, t, $J=4.9$ Hz), 3.65 (2H, t, $J=5.9$ Hz), 3.82 (2H, t, $J=4.9$ Hz), 7.16 (1H, ddd, $J=8.1, 7.4, 0.7$ Hz), 7.20-7.30 (5H, m), 7.79 (1H, dt, $J=8.1, 2.0$ Hz), 8.44 (1H, dd, $J=4.9, 2.0$ Hz), 8.74 (1H, dd, $J=2.0, 0.7$ Hz).

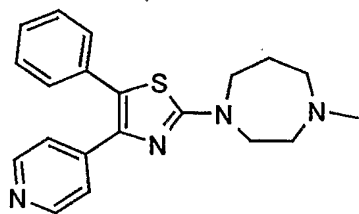
MS (EI) m/z : 350 (M^+).

元素分析: $C_{20}H_{22}N_4S$ として

理論値: C, 68.54; H, 6.33; N, 15.99; S, 9.15.

実測値: C, 68.14; H, 6.22; N, 15.88; S, 9.19.

〔実施例 53〕 1-〔5-フェニル-4-(4-ピリジル)チアゾール-2-イル〕-4-メチル-1,4-ジアゼパン

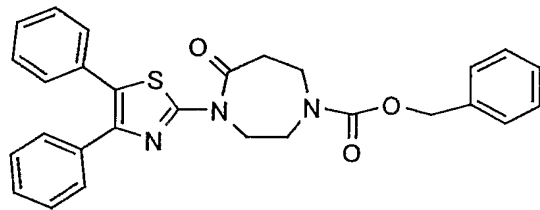


参考例 25 の 2-クロロ-5-フェニル-4-(4-ピリジル)チアゾール (0.203 g) と N-メチルホモピペラジン (0.278 ml) とを用いて、実施例 38 と同様の方法で表題化合物 (0.252 g, 97%) を固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 2.03–2.09 (2H, m), 2.41 (3H, s), 2.65 (2H, t, $J=5.4\text{ Hz}$), 2.76 (2H, t, $J=4.6\text{ Hz}$), 3.65 (2H, t, $J=6.1\text{ Hz}$), 3.82 (2H, t, $J=4.6\text{ Hz}$), 7.29 (5H, br s), 7.40 (2H, dd, $J=4.4, 1.5\text{ Hz}$), 8.45 (2H, dd, $J=4.4, 1.5\text{ Hz}$).

MS (EI) m/z : 350 (M^+).

〔実施例 54〕 4-(4,5-ジフェニルチアゾール-2-イル)-5-オキソ-1,4-ジアゼパン-1-カルボン酸ベンジルエステル



1) N'-1'-(4,5-ジフェニルチアゾール-2-イル)エタン-1,2-

ジアミン

参考例 13 の 2-クロロ-4, 5-ジフェニルチアゾール (0.30 g) のエチレンジアミン (2 ml) 溶液を 120℃ で 17 時間攪拌した。空冷後、反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液と酢酸エチルを加え分液した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。濾別後、減圧下溶媒を留去し得られた固体をヘキサンで洗浄後、濾取し 1, 2-ジアミン体 (0.305 g, 94%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 2.93–2.96 (2H, m), 3.33 (2H, m), 5.85 (1H, br s), 7.18–7.28 (8H, m), 7.45–7.49 (2H, m).

MS (EI) m/z : 295 (M^+).

2) 3-[N-ベンジルオキシカルボニル-N-[2-(4, 5-ジフェニルチアゾール-2-イルアミノ)エチルアミノ]プロピオン酸メチルエステル

上記 1, 2-ジアミン体 (1.14 g) の N, N-ジメチルホルムアミド (23 ml) 溶液に、アクリル酸メチルエステル (0.382 ml) を加え 85℃ で 21 時間攪拌した。空冷後、反応液に水と酢酸エチルを加え分液した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。濾別後、減圧下溶媒を留去し 3-[2-(4, 5-ジフェニルチアゾール-2-イルアミノ)エチルアミノ]プロピオン酸メチルエステルの粗精製物を油状物として得た。得られた油状物を塩化メチレン (20 ml) に溶解し、室温でトリエチルアミン (1.18 ml)、およびクロロギ酸ベンジル (0.606 ml) を加え 21 時間攪拌した。反応液に水とクロロホルムを加え分液した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。濾別後、減圧下溶媒を留去し得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン-酢酸エチル) で精製し 3-[N-ベンジルオキシカルボニル-N-[2-(4, 5-ジフェニルチアゾール-2-イルアミノ)エチルアミノ]プロピオン酸メチルエステル (1.37 g, 69%) をアモルファスとして得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 2.59–2.66 (2H,

m), 3.43–3.72 (9H, m), 5.15 (2H, s), 5.49–5.70 (1H, m), 7.17–7.34 (13H, m), 7.46–7.48 (2H, m).

MS (EI) m/z : 515 (M^+).

3) 3-[N-ベンジルオキシカルボニル-N-[2-(4,5-ジフェニルチアゾール-2-イルアミノ)]エチルアミノ]プロピオン酸

上記プロピオン酸メチルエステル(1.36 g)のテトラヒドロフラン(27 ml)とメタノール(9 ml)溶液に、室温で1規定水酸化ナトリウム水溶液(5.28 ml)を加え2時間攪拌した。反応液に1規定塩酸水溶液(5.81 ml)を加え中和し、さらに水と酢酸を加え分液した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。濾別後、減圧下溶媒を留去しプロピオン酸体(1.26 g, 95%)をアモルファスとして得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 2.58–2.65 (2H, m), 3.35–3.44 (2H, m), 3.62–3.68 (4H, m), 5.14 (2H, s), 5.48 (1H, br s), 7.13–7.33 (15H, m).

MS (EI) m/z : 501 (M^+).

4) 表題化合物

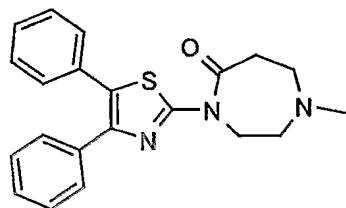
上記プロピオン酸体(1.26 g)の塩化メチレン(25 ml)溶液に、室温でN,N-ジメチルホルムアミド(0.2 ml)と塩化チオニル(0.275 ml)を滴下し140分間攪拌した。さらに、塩化チオニル(0.275 ml)を追加し80分間攪拌後、室温でトリエチルアミン(1.05 ml)と4-ジメチルアミノピリジン(61.4 mg)を加え90分間攪拌した。反応液に水とクロロホルムを加え分液した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。濾別後、減圧下溶媒を留去し得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン-酢酸エチル)で精製し表題化合物(0.302 g, 25%)をアモルファス

として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 2.99 (2H, m), 3.81–3.82 (2H, m), 3.87–3.89 (2H, m), 4.68 (2H, m), 5.18 (2H, s), 7.23–7.40 (13H, m), 7.51–7.52 (2H, m).

MS (EI) m/z : 483 (M^+).

[実施例55] 4-(4,5-ジフェニルチアゾール-2-イル)-1-メチル-4-ジアゼパン-5-オン



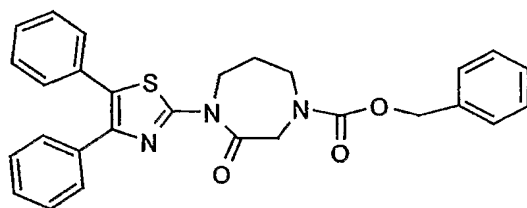
実施例54の4-(4,5-ジフェニルチアゾール-2-イル)-5-オキソ-1,4-ジアゼパン-1-カルボン酸ベンジルエステル (0.10 g) の酢酸エチル (2 ml) とメタノール (2 ml) 溶液に、10%パラジウム-炭素 (0.20 g) と35%ホルムアルデヒド液 (71.0 mg)、および1規定塩酸水溶液 (0.414 ml) を加え、水素存在下室温で17時間攪拌した。さらに10%パラジウム-炭素 (0.20 g)、1規定塩酸水溶液 (0.828 ml)、35%ホルムアルデヒド液 (72.4 mg)、およびメタノール (4 ml) を追加し、水素存在下20時間攪拌した。反応液を濾別し、得られた濾液溶媒を減圧下留去し得られた残渣に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液とクロロホルムを加え分液した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。濾別後、減圧下溶媒を留去し得られた残渣をシリカゲル薄層クロマトグラフィー (クロロホルム-メタノール) で精製し表題化合物 (33.7 mg, 45%) を固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 2.40 (3H, s), 2.70

−2.72 (2H, m), 2.78 (2H, m), 3.00–3.02 (2H, m), 4.69 (2H, m), 7.23–7.37 (8H, m), 7.51–7.53 (2H, m).

MS (EI) m/z : 363 (M^+).

〔実施例56〕 4-(4,5-ジフェニルチアゾール-2-イル)-3-オキシ-1,4-ジアゼパン-1-カルボン酸ベンジルエステル



1) N'-1'-(4,5-ジフェニルチアゾール-2-イル)プロパン-1,3-ジアミン

参考例13の2-クロロ-4,5-ジフェニルチアゾール (1.20 g) と 1,3-ジアミノプロパン (4.8 ml) とを用いて、実施例54の1)と同様の方法で1,3-プロピルジアミン体 (0.588 g, 43%) を油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.73–1.80 (2H, m), 2.84–2.87 (2H, m), 3.36–3.39 (2H, m), 7.19–7.27 (8H, m), 7.46–7.49 (2H, m).

MS (EI) m/z : 309 (M^+).

2) N-ベンジルオキシカルボニル-N-[3-(4,5-ジフェニルチアゾール-2-イルアミノ)プロピル]アミノ酢酸エチルエステル

上記1,3-プロピルジアミン体 (0.577 g) の塩化メチレン (12 ml) 溶液に、室温でトリエチルアミン (0.572 ml) とブromo酢酸エチル (0.227 ml) を加え、室温で21時間攪拌した。反応液に水とクロロホルム

ムを加え分液した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。濾別後、減圧下溶媒を留去しアミノ酢酸エチルエステルの粗精製物を油状物として得た。この油状物のテトラヒドロフラン（12 ml）溶液に、室温でトリエチルアミン（0.572 ml）とクロロギ酸ベンジル（0.293 ml）を加え92時間攪拌した。さらにトリエチルアミン（0.572 ml）とクロロギ酸ベンジル（0.293 ml）を追加し15分間攪拌した。反応液に水とクロロホルムを加え分液した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。濾別後、減圧下溶媒を留去し得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサンー酢酸エチル）で精製しN-ベンジルオキシカルボニル-N-[3-(4,5-ジフェニルチアゾール-2-イルアミノ)プロピル]アミノ酢酸エチルエステル（0.434 g, 44%）をアモルファスとして得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.18–1.29 (3H, m), 1.64 (2H, m), 1.79–1.89 (2H, m), 3.31–3.52 (4H, m), 3.95–4.24 (2H, m), 5.10–5.16 (2H, m), 7.19–7.36 (13H, m), 7.47 (2H, m).

MS (EI) m/z : 529 (M^+).

3) N-ベンジルオキシカルボニル-N-[3-(4,5-ジフェニルチアゾール-2-イルアミノ)プロピル]アミノ酢酸

上記N-ベンジルオキシカルボニル-N-[3-(4,5-ジフェニルチアゾール-2-イルアミノ)プロピル]アミノ酢酸エチルエステル（0.422 g）を用いて、実施例54の3)と同様の方法で酢酸体（0.399 g, 95%）をアモルファスとして得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.83–2.04 (2H, m), 3.21–3.47 (4H, m), 3.94–3.99 (2H, m), 5.09–5.16 (2H, m), 7.18–7.46 (15H, m).

MS (EI) m/z : 501 (M^+).

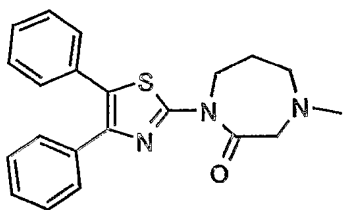
4) 表題化合物

上記酢酸体 (0.389 g) を用いて、実施例 54 の 4) と同様の方法で表題化合物 (92.8 mg, 25%) をアモルファスとして得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 2.08 (2H, m), 3.77 (2H, m), 4.48–4.54 (2H, m), 4.64 (2H, m), 5.18 (2H, s), 7.23–7.36 (13H, m), 7.51–7.53 (2H, m).

MS (EI) m/z : 483 (M^+).

[実施例 57] 1-(4,5-ジフェニルチアゾール-2-イル)-4-メチル-1,4-ジアゼパン-2-オン



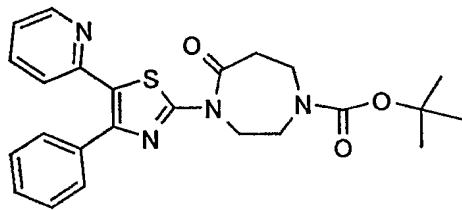
実施例 56 の 4-(4,5-ジフェニルチアゾール-2-イル)-3-オキソ-1,4-ジアゼパン-1-カルボン酸ベンジルエステル (84.1 mg) を用いて、実施例 55 と同様の方法で表題化合物 (37.3 mg, 59%) を固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.97–2.00 (2H, m), 2.47 (3H, s), 3.00–3.02 (2H, m), 3.76 (2H, s), 4.62 (2H, br s), 7.23–7.37 (8H, m), 7.53–7.55 (2H, m).

MS (EI) m/z : 363 (M^+).

[実施例 58] 5-オキソ-4-[4-フェニル-5-(2-ピリジル)チアゾール-2-イル]-1,4-ジアゼパン-1-カルボン酸 tert-ブチルエス

テル

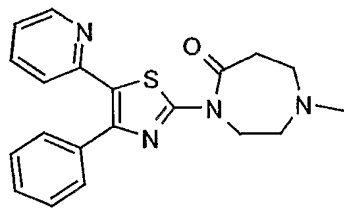


参考例 14 の 4-フェニル-5-(2-ピリジル)チアゾール-2-イルアミン (0.572 g) と参考例 1 の 7-オキソ-1,4-オキサゼパン-4-カルボン酸 tert-ブチルエステル (0.405 g) を用いて、実施例 1 と同様の方法で表題化合物 (0.492 g, 58%) を固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.49 (9H, s), 2.97–3.00 (2H, m), 3.72–3.78 (4H, m), 4.63–4.65 (2H, m), 7.09–7.12 (1H, m), 7.17 (1H, d, $J=8.0\text{ Hz}$), 7.37–7.47 (4H, m), 7.55–7.57 (2H, m), 8.59–8.61 (1H, m).

MS (EI) m/z : 450 (M^+).

[実施例 59] 1-メチル-4-[4-フェニル-5-(2-ピリジル)チアゾール-2-イル]-1,4-ジアゼパン-5-オン



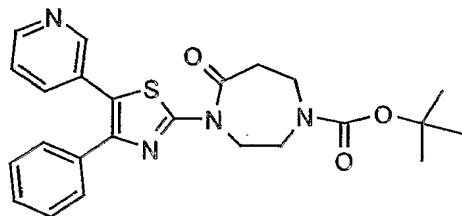
実施例 58 の 5-オキソ-4-[4-フェニル-5-(2-ピリジル)チアゾール-2-イル]-1,4-ジアゼパン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル (0.479 g) を用いて、実施例 2、及び 55 と同様の方法で表題化合物

(0.297 g, 77%) を固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 2.39 (3H, s), 2.69–2.74 (4H, m), 3.00–3.03 (2H, m), 4.67 (2H, m), 7.08–7.11 (1H, m), 7.16–7.18 (1H, m), 7.33–7.40 (3H, m), 7.42–7.46 (1H, m), 7.53–7.58 (2H, m), 8.58–8.60 (1H, m).

MS (EI) m/z : 364 (M^+).

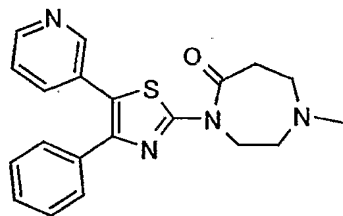
[実施例60] 5-オキソ-4-[4-フェニル-5-(3-ピリジル)チアゾール-2-イル]-1,4-ジアゼパン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル



参考例16の4-フェニル-5-(3-ピリジル)チアゾール-2-イルアミン(0.471 g)と参考例1の7-オキソ-1,4-オキサゼパン-4-カルボン酸 tert-ブチルエステル(0.40 g)とを用いて、実施例1と同様の方法で表題化合物(0.460 g, 51%)をアモルファスとして得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.49 (9H, s), 3.00 (2H, m), 3.76 (2H, m), 3.81 (2H, m), 4.68 (2H, m), 7.25–7.65 (7H, m), 8.53–8.60 (2H, m). MS (EI) m/z : 450 (M^+).

[実施例61] 1-メチル-4-[4-フェニル-5-(3-ピリジル)チアゾール-2-イル]-1,4-ジアゼパン-5-オン

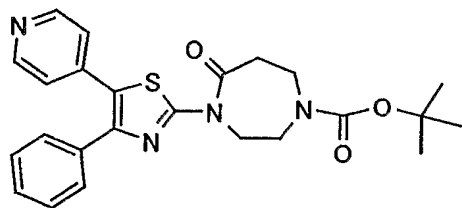


実施例60の5-オキソ-4-〔4-フェニル-5-(3-ピリジル)チアゾール-2-イル〕-1,4-ジアゼパン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル(0.426g)を用いて、実施例2、及び55と同様の方法で表題化合物(0.191g, 55%)を固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 2.40 (3H, s), 2.71-2.73 (2H, m), 2.77 (2H, m), 3.01-3.03 (2H, m), 4.70 (2H, m), 7.22-7.33 (4H, m), 7.46-7.49 (2H, m), 7.62-7.65 (1H, m), 8.52 (1H, d, $J=4.8, 1.6\text{Hz}$), 8.60 (1H, d, $J=2.0\text{Hz}$).

MS (EI) m/z : 364 (M^+).

[実施例62] 5-オキソ-4-〔4-フェニル-5-(4-ピリジル)チアゾール-2-イル〕-1,4-ジアゼパン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル



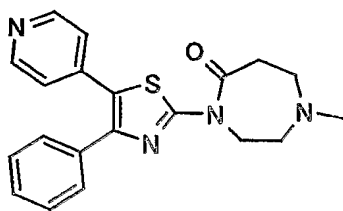
参考例18の4-フェニル-5-(4-ピリジル)チアゾール-2-イルアミン(0.471g)と参考例1の7-オキソ-1,4-オキサゼパン-4-カルボン酸tert-ブチルエステル(0.40g)とを用いて、実施例1と同様の

方法で表題化合物 (0.695 g, 79%) をアモルファスとして得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.49 (9H, s), 2.99–3.01 (2H, m), 3.73–3.76 (2H, m), 3.78–3.80 (2H, m), 4.65–4.67 (2H, m), 7.23 (2H, d, $J=6.0\text{ Hz}$), 7.33–7.36 (3H, m), 7.47–7.51 (2H, m), 8.51 (2H, d, $J=5.6\text{ Hz}$).

MS (EI) m/z : 450 (M^+).

【実施例63】 1-メチル-4-[4-フェニル-5-(4-ピリジル)チアゾール-2-イル]-1,4-ジアゼパン-5-オン

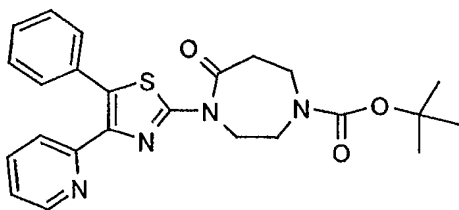


実施例62の5-オキソ-4-[4-フェニル-5-(4-ピリジル)チアゾール-2-イル]-1,4-ジアゼパン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル (0.680 g) を用いて、実施例2、及び55と同様の方法で表題化合物 (0.121 g, 22%) を固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 2.40 (3H, s), 2.71–2.73 (2H, m), 2.76 (2H, m), 3.01–3.04 (2H, m), 4.69 (2H, m), 7.20–7.35 (5H, m), 7.47–7.51 (2H, m), 8.48–8.51 (2H, m).

MS (EI) m/z : 364 (M^+).

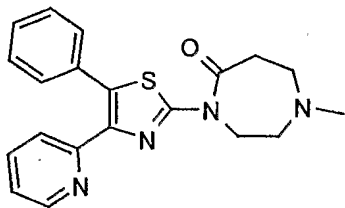
【実施例64】 5-オキソ-4-[5-フェニル-4-(2-ピリジル)チアゾール-2-イル]-1,4-ジアゼパン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル



参考例 20 の 5-フェニル-4-(2-ピリジル)チアゾール-2-イルアミン (0.471 g) と参考例 1 の 7-オキソ-1,4-オキサゼパン-4-カルボン酸 *tert*-ブチルエステル (0.40 g) とを用いて、実施例 1 と同様の方法で表題化合物 (0.390 g, 44%) を無色アモルファスとして得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.48–1.49 (9H, m), 2.97–2.99 (2H, m), 3.73–3.74 (2H, m), 3.79–3.80 (2H, m), 4.67–4.69 (2H, m), 7.17–7.20 (1H, m), 7.29–7.35 (5H, m), 7.44–7.46 (1H, m), 7.57–7.61 (1H, m), 8.60 (1H, m).
MS (EI) m/z : 450 (M^+).

[実施例 65] 1-メチル-4-[5-フェニル-4-(2-ピリジル)チアゾール-2-イル]-1,4-ジアゼパン-5-オン

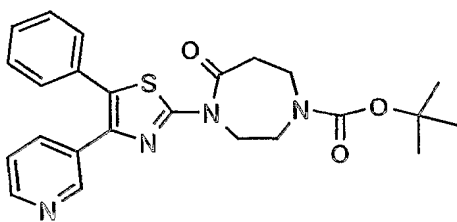


実施例 64 の 5-オキソ-4-[5-フェニル-4-(2-ピリジル)チアゾール-2-イル]-1,4-ジアゼパン-1-カルボン酸 *tert*-ブチルエステル (0.375 g) を用いて、実施例 2、及び 55 と同様の方法で表題化合物 (0.131 g, 43%) を固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 2.39 (3H, s), 2.70–2.72 (2H, m), 2.77 (2H, m), 3.00–3.02 (2H, m), 4.71 (2H, m), 7.15–7.19 (1H, m), 7.28–7.36 (5H, m), 7.46 (1H, d, $J=7.6\text{ Hz}$), 7.56–7.60 (1H, m), 8.60 (1H, d, $J=4.0\text{ Hz}$).

MS (EI) m/z : 364 (M^+).

[実施例66] 5-オキソ-4-[5-フェニル-4-(3-ピリジル)チアゾール-2-イル]-1,4-ジアゼパン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル

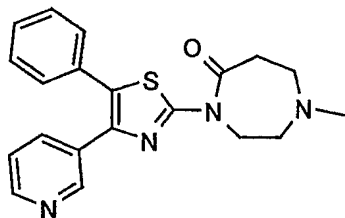


参考例22の5-フェニル-4-(3-ピリジル)チアゾール-2-イルアミン (0.471 g) と参考例1の7-オキソ-1,4-オキサゼパン-4-カルボン酸 tert-ブチルエステル (0.40 g) とを用いて、実施例1と同様の方法で表題化合物 (0.430 g, 48%) をアモルファスとして得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.50 (9H, s), 2.98–3.01 (2H, m), 3.76 (2H, m), 3.80–3.82 (2H, m), 4.66–4.68 (2H, m), 7.18–7.23 (1H, m), 7.32–7.35 (5H, m), 7.78–7.80 (1H, m), 8.48–8.49 (1H, m), 8.80 (1H, m).

MS (EI) m/z : 450 (M^+).

[実施例67] 1-メチル-4-[5-フェニル-4-(3-ピリジル)チアゾール-2-イル]-1,4-ジアゼパン-5-オン

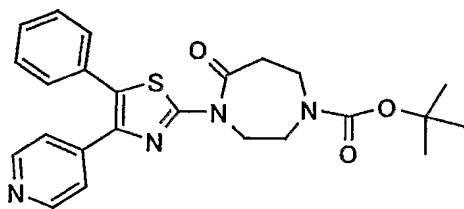


実施例66の5-オキソ-4-〔5-フェニル-4-(3-ピリジル)チアゾール-2-イル〕-1,4-ジアゼパン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル(0.419g)を用いて、実施例2、及び55と同様の方法で表題化合物(0.247g, 73%)を固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 2.40 (3H, s), 2.71-2.72 (2H, m), 2.78 (2H, m), 3.00-3.03 (2H, m), 4.69 (2H, m), 7.17-7.20 (1H, m), 7.32-7.36 (5H, m), 7.76-7.79 (1H, m), 8.47-8.49 (1H, m), 8.80 (1H, d, $J=1.6\text{Hz}$).

MS (EI) m/z : 364 (M^+).

〔実施例68〕5-オキソ-4-〔5-フェニル-4-(4-ピリジル)チアゾール-2-イル〕-1,4-ジアゼパン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル



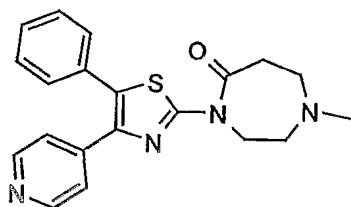
参考例24の5-フェニル-4-(4-ピリジル)チアゾール-2-イルアミン(0.471g)と参考例1の7-オキソ-1,4-オキサゼパン-4-カルボン酸tert-ブチルエステル(0.40g)とを用いて、実施例1と同様の

方法で表題化合物 (0.426 g, 49%) をアモルファスとして得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.50 (9H, s), 2.98–3.01 (2H, m), 3.74–3.76 (2H, m), 3.81–3.83 (2H, m), 4.66–4.68 (2H, m), 7.37–7.43 (7H, m), 8.49–8.51 (2H, m).

MS (EI) m/z : 450 (M^+).

〔実施例69〕 1-メチル-4-[5-フェニル-4-(4-ピリジル)チアゾール-2-イル]-1,4-ジアゼパン-5-オン

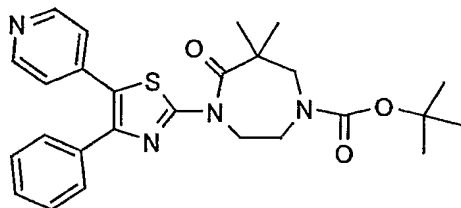


実施例68の5-オキソ-4-[5-フェニル-4-(4-ピリジル)チアゾール-2-イル]-1,4-ジアゼパン-1-カルボン酸 *tert*-ブチルエステル (0.406 g) を用いて、実施例2、及び55と同様の方法で表題化合物 (0.265 g, 81%) を固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 2.41 (3H, s), 2.70–2.72 (2H, m), 2.79 (2H, m), 3.00–3.03 (2H, m), 4.68 (2H, m), 7.36–7.43 (7H, m), 8.48 (2H, dd, $J=4.4, 1.6\text{ Hz}$).

MS (EI) m/z : 364 (M^+).

〔実施例70〕 6,6-ジメチル-5-オキソ-4-[4-フェニル-5-(4-ピリジル)チアゾール-2-イル]-1,4-ジアゼパン-1-カルボン酸 *tert*-ブチルエステル

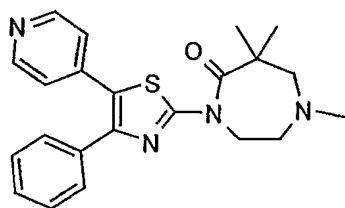


参考例 18 の 4-フェニル-5-(4-ピリジル)チアゾール-2-イルアミン (0.537 g) と参考例 7 の 6,6-ジメチル-7-オキソ-1,4-オキサゼパン-4-カルボン酸 tert-ブチルエステル (0.516 g) とを用いて、実施例 1 と同様の方法で表題化合物 (0.359 g, 36%) をアモルファスとして得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.42 (6H, s), 1.49 (9H, s), 3.58–3.61 (2H, m), 3.74 (2H, m), 4.82 (2H, m), 7.22–7.23 (2H, m), 7.33–7.35 (3H, m), 7.49–7.51 (2H, m), 8.50 (2H, d, $J=6.0$ Hz).

MS (EI) m/z : 478 (M^+).

[実施例 71] 1,6,6-トリメチル-4-[4-フェニル-5-(4-ピリジル)チアゾール-2-イル]-1,4-ジアゼパン-5-オン



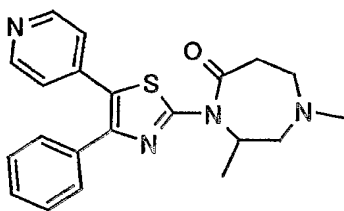
実施例 70 の 6,6-ジメチル-5-オキソ-4-[4-フェニル-5-(4-ピリジル)チアゾール-2-イル]-1,4-ジアゼパン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル (0.340 g) を用いて、実施例 2、及び 55 と同様

の方法で表題化合物 (0.221 g, 79%) を固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.43 (6H, s), 2.39 (3H, s), 2.50 (2H, m), 2.72 (2H, m), 4.78 (2H, m), 7.21–7.23 (2H, m), 7.33–7.35 (3H, m), 7.49–7.51 (2H, m), 8.49 (2H, dd, $J=4.4$, 1.6 Hz).

MS (EI) m/z : 392 (M^+).

[実施例72] 1,3-ジメチル-4-[4-フェニル-5-(4-ピリジル)チアゾール-2-イル]-1,4-ジアゼパン-5-オン



1) N-[4-フェニル-5-(4-ピリジル)チアゾール-2-イル]アクリルアミド

参考例18の4-フェニル-5-(4-ピリジル)チアゾール-2-イルアミン (0.50 g) の塩化メチレン (10 ml) 懸濁液に、室温で1.05 Mトリメチルアルミニウム-ヘキサン溶液 (2.07 ml) を滴下し、室温で20分間攪拌した。反応液にアクリル酸メチルエステル (0.196 ml) を滴下し、16時間攪拌した。反応液に水を加え生じた固体をセライトで濾別し、得られた濾液に水とクロロホルムを加え分液した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。濾別後、減圧下溶媒を留去し得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム-メタノール) で精製しアクリルアミド体 (0.166 g, 27%) を固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 5.77 (1H, m), 5.99

(1H, m), 6.45–6.49 (1H, m), 7.26–7.36 (5H, m), 7.48 (2H, m), 8.54 (2H, m), 9.94 (1H, m).
MS (EI) m/z : 307 (M^+).

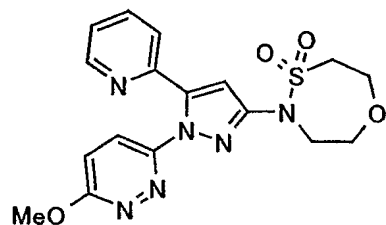
2) 表題化合物

上記アクリルアミド体 (0.160 g) と 1-アミノ-2-プロパノール (0.121 ml) とを用いて、実施例 11 の 2) と同様の方法で N-(2-ヒドロキシプロピル)-N-[2-[4-フェニル-5-(4-ピリジル)チアゾール-2-イルカルバモイル]エチル]カルバミド酸 tert-ブチルエステルの粗精製物を固体として得た。得られたカルバミド酸 tert-ブチルエステル体のテトラヒドロフラン溶液を用いて、実施例 1 の 2) と同様の方法で 3-メチル-5-オキソ-4-[4-フェニル-5-(4-ピリジル)チアゾール-2-イル]-1,4-ジアゼパン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステルの粗精製物をアモルファスとして得た。このカルボン酸 tert-ブチルエステル体を用いて、実施例 2、及び 55 と同様の方法で表題化合物 (93.6 mg, 48%) を固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.60 (3H, d, $J=6.8$ Hz), 2.29–2.35 (1H, m), 2.38 (3H, s), 2.50–2.54 (1H, m), 2.89–2.98 (2H, m), 3.03–3.08 (1H, m), 3.15–3.22 (1H, m), 5.87–5.91 (1H, m), 7.22–7.24 (2H, m), 7.32–7.35 (3H, m), 7.49–7.52 (2H, m), 8.50–8.51 (2H, m).

MS (EI) m/z : 378 (M^+).

[実施例 73] 5-[1-(6-メトキシ-3-ピリダジニル)-5-(2-ピリジル)-1H-ピラゾール-3-イル]-1,4,5-オキサチアゼパン-4,4-ジオキシド



1) エテンスルホン酸 [1-(6-メトキシ-3-ピリダジニル)-5-(2-ピリジル)-1H-ピラゾール-3-イル] アミド

参考例 28 の 1-(6-メトキシ-3-ピリダジニル)-5-(2-ピリジル)-1H-ピラゾール-3-イルアミン (0.402 g) を用いて、実施例 1 の 1) と同様の方法でアミド体 (0.375 g, 70%) を固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 4.09 (3H, s), 6.00 (1H, d, $J=9.8\text{ Hz}$), 6.36 (1H, d, $J=16.4\text{ Hz}$), 6.68 (1H, dd, $J=16.4, 9.8\text{ Hz}$), 6.71 (1H, s), 7.09 (1H, d, $J=9.3\text{ Hz}$), 7.23 (1H, dd, $J=7.7, 4.9\text{ Hz}$), 7.55 (1H, d, $J=7.7\text{ Hz}$), 7.71 (1H, d, $J=9.3\text{ Hz}$), 7.74 (1H, t, $J=4.9\text{ Hz}$), 8.42 (1H, d, $J=4.9\text{ Hz}$).

MS (ESI) m/z : 359 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

2) 2-(2-ヒドロキシエトキシ) エタンスルホン酸 [1-(6-メトキシ-3-ピリダジニル)-5-(2-ピリジル)-1H-ピラゾール-3-イル] アミド

上記アミド体 (0.358 g) を用いて、実施例 14 の 1) と同様の方法で 2-(2-ヒドロキシエトキシ) エタンスルホン酸 [1-(6-メトキシ-3-ピリダジニル)-5-(2-ピリジル)-1H-ピラゾール-3-イル] アミド (0.181 g, 43%) をアモルファスとして得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 3.37-3.43 (2H,

m), 3.54–3.58 (2H, m), 3.67–3.72 (2H, m), 3.91–3.97 (2H, m), 4.08 (3H, s), 6.80 (1H, s), 7.12 (1H, d, $J=9.3$ Hz), 7.20–7.26 (1H, m), 7.55–7.59 (1H, m), 7.71–7.77 (1H, m), 7.74 (1H, d, $J=9.3$ Hz), 8.39–8.43 (1H, m).
 MS (ESI) m/z : 421 ($M+H$)⁺.

3) 表題化合物

上記2-(2-ヒドロキシエトキシ)エタンスルホン酸[1-(6-メトキシ-3-ピリダジニル)-5-(2-ピリジル)-1H-ピラゾール-3-イル]アミド(0.263 g)を用いて、実施例25の3)と同様の方法で表題化合物(0.141 g, 56%)を固体として得た。

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ : 3.58–3.62 (2H, m), 4.02–4.08 (2H, m), 4.09 (3H, s), 4.09–4.14 (2H, m), 4.18–4.22 (2H, m), 6.90 (1H, s), 7.10 (1H, d, $J=9.2$ Hz), 7.20–7.26 (1H, m), 7.56 (1H, d, $J=8.4$ Hz), 7.71–7.77 (1H, m), 7.79 (1H, d, $J=9.2$ Hz), 8.42–8.46 (1H, m).

MS (ESI) m/z : 403 ($M+H$)⁺.

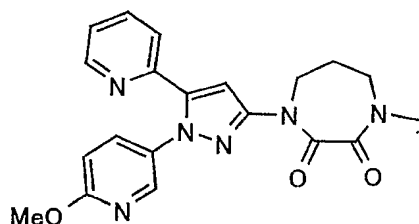
元素分析: C₁₇H₁₈N₆O₄S · 0.5H₂Oとして

理論値: C: 49.63%, H: 4.65%, N: 20.43%, S: 7.79%.

実測値: C: 49.60%, H: 4.37%, N: 20.26%, S: 7.90%.

[実施例74] 4-[1-(6-メトキシ-3-ピリジル)-5-(2-ピリジル)-1H-ピラゾール-3-イル]-1-メチル-1,4-ジアゼパン-2,

3-ジオン



1) N- [1- (6-メトキシ-3-ピリジル) -5- (2-ピリジル) -1H-ピラゾール-3-イル] オキサミド酸エチルエステル

参考例9の1- (6-メトキシ-3-ピリジル) -5- (2-ピリジル) -1H-ピラゾール-3-イルアミン (1.00 g) の塩化メチレン (2.0 ml) 溶液に、0℃でトリエチルアミン (1.30 ml) を加え、エチルオキサリルクロリド (0.460 ml) を滴下し、1時間攪拌した。反応液に水とクロロホルムを加え分液した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。濾別後、減圧下溶媒を留去し得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム-酢酸エチル) で精製しオキサミド酸エチルエステル体 (1.17 g, 85%) を固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.44 (3H, t, $J=7.2$ Hz), 3.95 (3H, s), 4.44 (2H, q, $J=7.2$ Hz), 6.74-6.77 (1H, m), 7.21-7.25 (1H, m), 7.31 (1H, s), 7.44-7.47 (1H, m), 7.57-7.60 (1H, m), 7.69-7.73 (1H, m), 8.07 (1H, m), 8.50-8.52 (1H, m), 9.41 (1H, s).

MS (FAB) m/z : 368 ($M+H$)⁺.

2) N- (3-ヒドロキシプロピル) -N'- [1- (6-メトキシ-3-ピリジル) -5- (2-ピリジル) -1H-ピラゾール-3-イル] -N-メチルオキサリルアミド

参考例 27 の N- (3-ヒドロキシプロピル) -N-メチルカルバミド酸 tert-ブチルエステル (0.654 g) の塩化メチレン (13 ml) 溶液に、室温でトリフルオロ酢酸 (6.5 ml) を加え 40 分間攪拌した。反応液の溶媒を減圧下留去し得られた残渣をエタノール (25 ml) に溶解し、この反応液に、室温で上記オキサミド酸エチルエステル体 (1.27 g) のテトラヒドロフラン (25 ml) 溶液とトリエチルアミン (2.41 ml) を滴下し、30 分間攪拌後、23 時間加熱還流した。空冷後、反応液の溶媒を減圧下留去し得られた残渣に水と酢酸エチルを加え分液した。さらに水層を酢酸エチルで抽出した。合わせた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。濾別後、減圧下溶媒を留去し得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム-メタノール) で精製し N-メチルオキササルアミド体 (1.11 g, 78%) をアモルファスとして得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.83–1.95 (2H, m), 3.06–3.70 (6H, m), 3.94 (3H, s), 3.99–4.02 (1H, m), 6.74 (1H, d, $J=8.8\text{ Hz}$), 7.21–7.24 (1H, m), 7.27 (1H, s), 7.42–7.44 (1H, m), 7.58–7.61 (1H, m), 7.67–7.72 (1H, m), 8.05–8.07 (1H, m), 8.50–8.52 (1H, m), 9.74–9.77 (1H, m).

MS (EI) m/z : 410 (M^+).

3) 表題化合物

上記 N-メチルオキササルアミド体 (1.10 g) の塩化メチレン (22 ml) 溶液に、0℃でトリエチルアミン (0.560 ml) と塩化メタンスルホニル (0.228 g) とを滴下し、40 分間攪拌した。反応液に水とクロロホルムを加え分液した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。濾別後、減圧下溶媒を留去し得られた残渣をテトラヒドロフラン (11 ml) に溶解し、この溶液をア

ルゴン雰囲気下、室温で60%水素化ナトリウム(0.129 g)のテトラヒドロフラン(11 ml)懸濁液に滴下し、30分間攪拌後、85℃で1時間攪拌した。反応液にN,N-ジメチルホルムアミド(11 ml)を加え、85℃で30分間攪拌した。空冷後、反応液に水と酢酸エチルを加え分液した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。濾別後、減圧下溶媒を留去し得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム-メタノール)で精製し表題化合物(0.727 g, 69%)を固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 2.13–2.19 (2H, m), 3.12 (3H, s), 3.49–3.54 (2H, m), 3.94 (3H, s), 4.20 (2H, m), 6.73–6.75 (1H, m), 7.20–7.24 (1H, m), 7.40 (1H, s), 7.46–7.49 (1H, m), 7.56–7.59 (1H, m), 7.68–7.73 (1H, m), 8.09 (1H, d, $J=2.8\text{ Hz}$), 8.48–8.50 (1H, m).
 MS (EI) m/z : 392 (M^+).

元素分析: $\text{C}_{20}\text{H}_{20}\text{N}_6\text{O}_3 \cdot 0.25\text{H}_2\text{O}$ として

理論値: C: 60.52%, H: 5.21%, N: 21.17%.

実測値: C: 60.39%, H: 5.08%, N: 21.09%.

[試験例1] 血小板凝集抑制作用

血液凝固阻止剤として1/10容の3.13%クエン酸ナトリウムを用いてヒト血液を採取し、180 gで10分間遠心して多血小板血漿(PRP)を分離した。上層のPRPを分取後、下層を1600 gで10分間遠心して上層の乏血小板血漿(PPP)を分取した。PRP 200 μl に実施例化合物の溶液1 μl を加えて37℃で2分間静置後、コラーゲン2 μl を添加して血小板凝集を誘起した。血小板凝集率はPAM-12C(SSRエンジニアリング)を用いて測定した。PPPの光透過率を100%凝集値とし、実施例化合物の各濃度における凝集率を求め、 IC_{50} 値を算出した。結果を表1に示す。

〔試験例2〕シクロオキシゲナーゼ-1 (COX-1) 及びシクロオキシゲナーゼ-2 (COX-2) 阻害作用

実施例化合物のCOX-1及びCOX-2阻害活性の測定には、Cayman Chemical CompanyのCOX阻害薬スクリーニングアッセイキット (カタログ番号560101, 560121) を用いた。

測定前に反応緩衝液、ヘム、アラキドン酸、 SnCl_2 、EIA緩衝液、洗浄緩衝液、プロスタグランジン (PG) スクリーニングEIA標準液、PGスクリーニングアセチルコリンエステラーゼ (AChE)、トレーサー (発色酵素HRPコンジュゲート)、PGスクリーニングEIA抗血清を用意した。

(1) COX-1又はCOX-2による $\text{PGF}_2\alpha$ の産生

実施例化合物 ($50\text{ }\mu\text{M}$) 及びCOX-1又はCOX-2を含む反応液を 37°C で10分間静置後、アラキドン酸 $10\text{ }\mu\text{l}$ を加えて 37°C で2分間静置した。反応後に1N-塩酸 $50\text{ }\mu\text{l}$ を加えて反応を停止した後、 SnCl_2 溶液 $100\text{ }\mu\text{l}$ を加えて5分間室温で静置した。

(2) ELISAによる $\text{PGF}_2\alpha$ の定量

マウス抗ウサギIgGでコーティングした96穴 (ウェル) プレートの各ウェルに抗血清 (ウサギ抗 $\text{PGF}_2\alpha$ 抗体) $50\text{ }\mu\text{l}$ を加えた後、上記の $\text{PGF}_2\alpha$ 産生反応液を2000倍に希釈した溶液 $50\text{ }\mu\text{l}$ 、AChEトレーサー $50\text{ }\mu\text{l}$ を順次加えて室温で18時間静置した。洗浄緩衝液で各ウェルを5回洗浄して過剰のAChEトレーサーを除去後、エルマン (Ellman) 試薬 $200\text{ }\mu\text{l}$ を添加した。60分間暗室に静置した後、 405 nm で吸光度を測定した。

(3) 実施例化合物の阻害活性の算出

PGスクリーニングEIA標準液を用いて標準曲線を作成し、上記の吸光度から $\text{PGF}_2\alpha$ の産生量を求めた。実施例化合物を含まない反応液を用いて得た $\text{PGF}_2\alpha$ の産生量を100%として、 $50\text{ }\mu\text{M}$ における実施例化合物のCOX-1又はCOX-2の阻害率を算出した。結果を表1に示す。

【表 1】

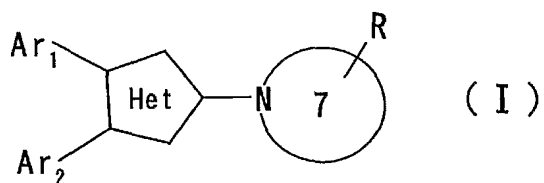
化合物	コラーゲン誘発血小板 凝集抑制作用 I C ₅₀ (μM)	50 μMにおける COX-1 阻害作用 (阻害%)	50 μMにおける COX-2 阻害作用 (阻害%)
18	0.18	-5.2	-2.7
21	0.11	-3.5	-2.9
25	0.066	8.3	-2.6
38	0.23	27	NT

NT: Not Tested

表1から明らかなように、本発明の化合物（I）、それらの塩もしくは溶媒和物、又はその塩の溶媒和物は、強力な血小板凝集抑制活性を有し、かつCOX-1及びCOX-2阻害作用を示さなかった。

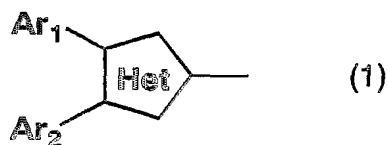
請求の範囲

1. 一般式 (I) :

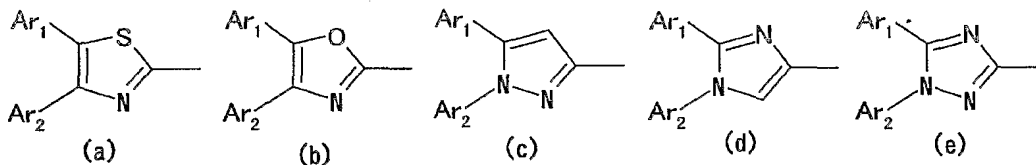


[式中、 Ar_1 及び Ar_2 は、それぞれ独立に置換基を有することもある6員の芳香族複素環基又は置換基を有することもあるフェニル基を示し；

下記一般式 (1) :

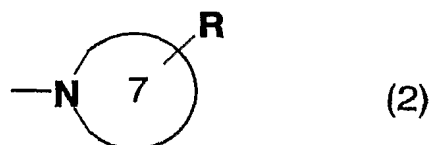


で表される基は、下記一般式 (a) ~ (e) :



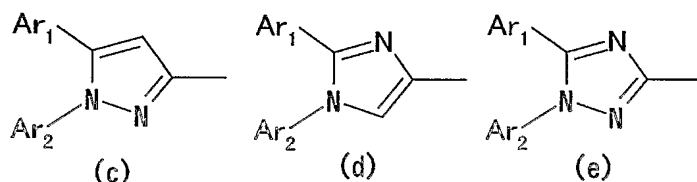
(式中、 Ar_1 及び Ar_2 は、前記と同じ。) で表される5員の芳香族複素環基を示し；

下記一般式 (2) :



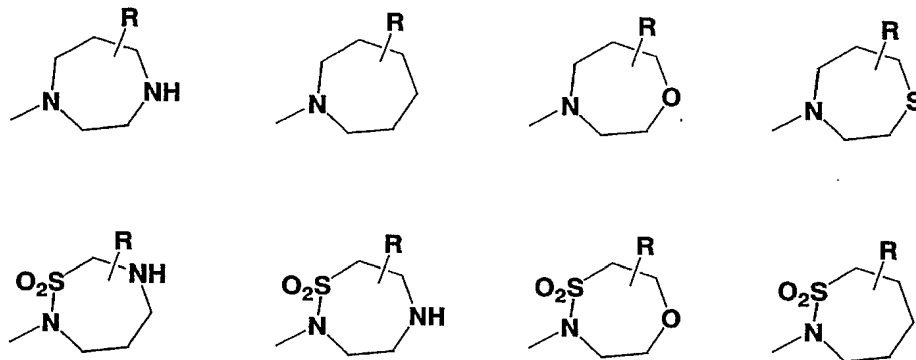
で表される基は、上記式中に記載のNの他に、N、O、S及びSO₂から選ばれる同種もしくは異種の原子もしくは基を1～3個有することもある7員の複素環基を示す。ここで、Rは、該複素環基が、同一又は異なって、水素原子、水酸基、シアノ基、オキソ基、置換基を有することもある低級アルキル基、低級アルコキシ基、アラルキルオキシ基、低級チオアルコキシ基、低級アシル基、カルボキシル基、低級アルコキシカルボニル基、アラルキルオキシカルボニル基、低級アルキルスルホニル基、置換基を有することもあるアミノ基、低級アルキル基で置換されることもあるカルバモイル基、低級アルキル基で置換されることもあるアミノスルホニル基、置換基を有することもあるスピロ型3～6員の脂環式アルキル基及び置換基を有することもある4～7員の脂環式複素環基から選ばれる1～4個の基を有していてもよいことを示す。] で表される化合物、その塩又はそれらの溶媒和物。

2. 一般式(1)で表される基が下記一般式(c)～(e) :



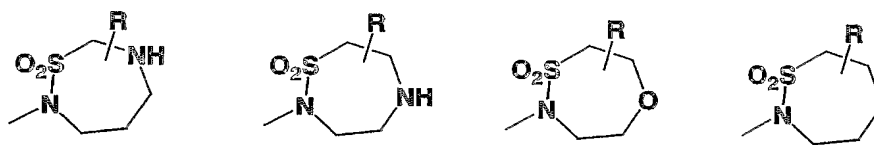
(式中、Ar₁及びAr₂は、前記と同じ。)である請求項1記載の化合物、その塩又はそれらの溶媒和物。

3. 一般式(2)で表される複素環基が下記式 :



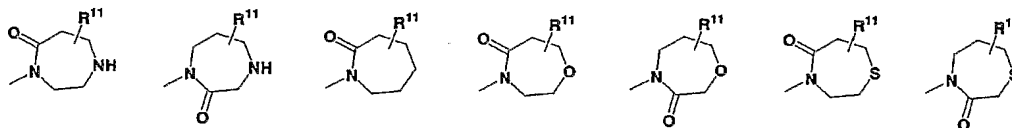
(式中、Rは前記と同じ。)で表される基である請求項1又は2記載の化合物、その塩又はそれらの溶媒和物。

4. 一般式(2)で表される複素環基が、下記式:



(式中、Rは前記と同じ。)で表される基である請求項1～3のいずれか1項記載の化合物、その塩及びそれらの溶媒和物。

5. 一般式(2)で表される複素環基が、下記式:



(式中、 R^{11} は、7員の複素環基が、同一又は異なって、水素原子、水酸基、シアノ基、オキシ基、置換基を有することもある低級アルキル基、低級アルコキシ基、アラルキルオキシ基、低級チオアルコキシ基、低級アシル基、カルボキシル基、低級アルコキシカルボニル基、アラルキルオキシカルボニル基、低級アルキルスルホニル基、置換基を有することもあるアミノ基、低級アルキル基で置換されることもあるカルバモイル基、低級アルキル基で置換されることもあるアミノ

スルホニル基、置換基を有することもあるスピロ型 3～6 員の脂環式アルキル基及び置換基を有することもある 4～7 員の脂環式複素環基から選ばれる 1～3 個の基を有していてもよいことを示す。) で表される基である請求項 1～3 のいずれか 1 項記載の化合物、その塩及びそれらの溶媒和物。

6. Ar_1 及び Ar_2 が、置換基を有することもあるフェニル基又は置換基を有することもあるピリジル基である請求項 1～5 のいずれか 1 項記載の化合物、その塩及びそれらの溶媒和物。

7. 一般式 (2) で表される複素環基が、4-tert-ブトキシカルボニルメチルホモピペラジノ基、4-カルボキシメチルホモピペラジノ基、2-オキソ-4-メチルホモピペラジノ基、7-オキソ-4-メチルホモピペラジノ基、7-オキソ-4-tert-ブチルオキシカルボニルホモピペラジノ基、2-オキソ-4-tert-ブチルオキシカルボニルホモピペラジノ基、7-オキソ-4-ベンジルオキシカルボニルホモピペラジノ基、2-オキソ-4-ベンジルオキシカルボニルホモピペラジノ基、2, 3-ジオキソ-4-メチルホモピペラジノ基、3, 7-ジオキソ-4-メチルホモピペラジノ基、2, 5-ジオキソ-4-メチルホモピペラジノ基、3-オキソ-1, 4-オキサゼパン-4-イル基、5-オキソ-1, 4-オキサゼパン-4-イル基、1, 1-ジオキソ-5-メチル-1, 2, 5-チアジアゼパン-2-イル基、1, 1, 4-トリオキソ-5-メチル-1, 2, 5-チアジアゼパン-2-イル基、1, 1, 6-トリオキソ-5-メチル-1, 2, 5-チアジアゼパン-2-イル基、1, 1-ジオキソ-6-メチル-1, 2, 6-チアジアゼパン-2-イル基、4, 4-ジオキソ-1, 4, 5-オキサチアゼパン-5-イル基、1, 1-ジオキソ-1, 2-チアゼパン-2-イル基、又は 2-オキソアゼパン-1-イル基である請求項 1、2 又は 6 のいずれか 1 項記載の化合物、その塩及びそれらの溶媒和物。

8. 請求項 1～7 のいずれか 1 項記載の化合物、その塩、又はそれらの溶媒和物を含有する医薬。

9. 請求項1～7のいずれか1項記載の化合物、その塩、又はそれらの溶媒和物を含有する虚血性疾患の予防及び／又は治療剤。

10. 請求項1～7のいずれか1項記載の化合物、その塩、又はそれらの溶媒和物を含有する血小板凝集抑制剤。

11. 請求項1～7のいずれか1項記載の化合物、その塩、又はそれらの溶媒和物からなる医薬製造のための使用。

12. 請求項1～7のいずれか1項記載の化合物、その塩、又はそれらの溶媒和物を含有する虚血性疾患治療剤製造のための使用。

13. 請求項1～7のいずれか1項記載の化合物、その塩、又はそれらの溶媒和物を含有する血小板凝集抑制剤製造のための使用。

14. 請求項1～7のいずれか1項記載の化合物、その塩、又はそれらの溶媒和物の有効量を投与することを特徴とする虚血性疾患の処置方法。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2004/004999

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int.Cl.⁷ C07D401/14, 403/04, 413/04, 413/14, 417/04, 419/14,
A61K31/551, 31/553, 31/554, A61P7/02, 9/10

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int.Cl.⁷ C07D401/14, 403/04, 413/04, 413/14, 417/04, 419/14,
A61K31/551, 31/553, 31/554, A61P7/02, 9/10

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

CA (STN), REGISTRY (STN)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X A	JP 3-27370 A (Fujisawa Pharmaceutical Co., Ltd.), 05 February, 1991 (05.02.91), Claims 1, 11; examples 4, 7, 8 & EP 377457 A1 & US 5145860 A	1, 3, 6, 8-13 2, 4-5, 7
A	WO 02/62775 A1 (Yamanouchi Pharmaceutical Co., Ltd.), 15 August, 2002 (15.08.02), Full text & JP 1357116 A1	1-13

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C.

☐ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search
10 May, 2004 (10.05.04)

Date of mailing of the international search report
25 May, 2004 (25.05.04)

Name and mailing address of the ISA/
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2004/004999

Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☒ Claims Nos.: 14

because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

Claim 14 pertains to methods for treatment of the human body by therapy and diagnostic methods and thus relate to a subject matter which this International Searching Authority is not required, under the provisions of (continued to extra sheet)

2. ☐ Claims Nos.:

because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:

3. ☐ Claims Nos.:

because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.
- ☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2004/004999

Continuation of Box No.II-1 of continuation of first sheet(2)

Article 17(2)(a)(i) of the PCT and Rule 39.1(iv) of the Regulations under the PCT, to search.

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl⁷ C07D401/14, 403/04, 413/04, 413/14, 417/04, 419/14, A61K31/551, 31/553, 31/554, A61P7/02, 9/10

B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl⁷ C07D401/14, 403/04, 413/04, 413/14, 417/04, 419/14, A61K31/551, 31/553, 31/554, A61P7/02, 9/10

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)

CA (STN), REGISTRY (STN)

C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
X A	J P 3-27370 A (藤沢薬品工業株式会社) 1991.02.05, 請求項1, 11, 実施例4, 7, 8 & E P 377457 A1 & U S 5145860 A	1, 3, 6, 8-13 2, 4-5, 7
A	W O 02/62775 A1 (山之内製薬株式会社) 2002.08.15, 全文 & E P 1357116 A1	1-13

☐ C欄の続きにも文献が列挙されている。☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

* 引用文献のカテゴリー

「A」特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの

「E」国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの

「L」優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)

「O」口頭による開示、使用、展示等に言及する文献

「P」国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献

「T」国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの

「X」特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの

「Y」特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの

「&」同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

10.05.2004

国際調査報告の発送日

25.5.2004

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/J P)

郵便番号100-8915

東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)

油科 壯一

4 C

3 2 2 9

電話番号 03-3581-1101 内線 3452

第Ⅱ欄 請求の範囲の一部の調査ができないときの意見（第1ページの2の続き）

法第8条第3項（PCT17条(2)(a)）の規定により、この国際調査報告は次の理由により請求の範囲の一部について作成しなかった。

1. ☒ 請求の範囲 1 4 は、この国際調査機関が調査することを要しない対象に係るものである。
つまり、
請求の範囲 1 4 は、人の身体の手術又は治療による処置及び診断方法に該当し、PCT17条(2)(a)(i)及びPCT規則39.1(iv)の規定により、この国際調査機関が調査することを要しない対象に係るものである。
2. ☐ 請求の範囲 _____ は、有意義な国際調査をすることができる程度まで所定の要件を満たしていない国際出願の部分に係るものである。つまり、
3. ☐ 請求の範囲 _____ は、従属請求の範囲であってPCT規則6.4(a)の第2文及び第3文の規定に従って記載されていない。

第Ⅲ欄 発明の単一性が欠如しているときの意見（第1ページの3の続き）

次に述べるようにこの国際出願に二以上の発明があるところの国際調査機関は認めた。

1. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料をすべて期間内に納付したので、この国際調査報告は、すべての調査可能な請求の範囲について作成した。
2. ☐ 追加調査手数料を要求するまでもなく、すべての調査可能な請求の範囲について調査することができたので、追加調査手数料の納付を求めなかった。
3. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料を一部のみしか期間内に納付しなかったため、この国際調査報告は、手数料の納付のあった次の請求の範囲のみについて作成した。
4. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料を期間内に納付しなかったため、この国際調査報告は、請求の範囲の最初に記載されている発明に係る次の請求の範囲について作成した。

追加調査手数料の異議の申立てに関する注意

- ☐ 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがあった。
☐ 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがなかった。